

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie
(Leiter: Prof. Dr. St. Kubicki)
der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Wüllenweber)
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Die Beeinflussung des optisch evozierten Potentials des Kaninchens durch Haloperidol und Amitriptylin

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gertraud Herborn
aus Arnsberg/Westfalen

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie
(Leiter: Prof. Dr. St. Kubicki)
der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Wüllenweber)
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Die Beeinflussung des optisch evozierten Potentials des Kaninchens durch Haloperidol und Amitriptylin

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Gertraud Herborn
aus Arnsberg/Westfalen

Referent: Prof.Dr.St. K u b i c k i

Korreferent: Prof.Dr.O.J. G r ü s s e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.2.1976



Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Fragestellung	1
Material und Methodik	5
Ergebnisse	11
Diskussion	75
Zusammenfassung	83
Literaturverzeichnis	84

E i n l e i t u n g

Sensorisch evozierte Potentiale stellen eine Erweiterung der neurophysiologischen Untersuchungsmethoden in der Psychopharmakologie dar. Sie geben einen Einblick in die modalitäts-, qualitäts- und intensitätsspezifische Reizauswirkung auf die spontane Hirntätigkeit (3).

Die wesentlichsten Untersuchungen über das visuell evozierte Potential (VEP) stammen von CIGANEK, COBB und DAWSON und KOOI und BAGCHI (7,8,9,10,31).

Die visuelle Reizantwort besteht aus praktisch drei Komponenten, der primären und sekundären Reizantwort und der rhythmischen Nachschwankung (8,9,26).

Nach CIGANEK (8) besteht die eigentliche Reizantwort aus sieben Wellen wechselnder Polarität, wobei die ersten drei Gipfel der primären Antwort zugerechnet werden, die folgenden der sekundären. Dies trifft im wesentlichen auch für das VEP beim Kaninchen zu (37,38,40).

Viele Autoren zeigten, daß die primäre Antwort den Impulsen zugerechnet werden muß, die den Kortex durch spezifische genikulo-kortikale Bahnen erreichen. Sie ist insofern spezifisch, als sie nur durch Licht auslösbar ist, durch Erhöhung der Reizfrequenzen nicht beeinflusst wird und relativ unabhängig bleibt von Veränderungen des Vigilanzzustandes, z.B. der Barbituratnarkose (8,37,38,39).

Die sekundäre Antwort dagegen rührt von Kollateralen her, die zur Formatio reticularis führen und von dort über die diffusen Projektionsbahnen im Thalamus zum Kortex ziehen. Ihre Amplitude wird bei Erhöhung der Reizfrequenz vermindert, während Schlaf und Barbituratnarkose zu einem jähen Anstieg der Amplituden führen (4,62,15,29,6,7,8,37,38).

Die r h y t h m i s c h e N a c h e n t l a d u n g ist die letzte Äußerung der Reizantwort. Sie ist jedoch nicht obligat in der okzipitalen Gegend lokalisiert, ziemlich variabel und resistent gegenüber der steigenden Reizfrequenz. Sie besteht aus einer Folge von rhythmischen Wellen, deren Periodik im einzelnen schwankt, jedoch dem individuellen α -Rhythmus entspricht. Hypothetisch kann ihr Ursprung in den intralaminären Thalamuskernen vorausgesetzt werden (8,25,43).

Zur Analyse der VEP beschränkt man sich im allgemeinen auf Amplituden- und Latenzmessungen.

SHAGASS, der die Technik der evozierten Potentiale bei psychiatrischen Patienten anwandte, demonstrierte als erster die Nützlichkeit dieser Methode zur Klassifizierung psychotroper Substanzen (59).

Weiterentwickelt wurde diese Methode vorwiegend von SALETU u.Mitarb.(47,48,49,50,51,52,53,54). Sie untersuchten die Beeinflussung der somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) beim Menschen durch Psychopharmaka und erstellten für die jeweiligen Medikamente sog. SEP-Profile, in die Latenz- und Amplitudenveränderungen eingehen. Dadurch konnten sie nicht nur eine Aussage über die Klassifizierung von Psychopharmaka machen, sondern auch voraussagen, ob ein neu entwickeltes Präparat zentral wirksam ist, und welche klinischen Wirkungsspektren es besitzt.

Die vorliegenden Untersuchungsreihen sollen die Wirkung eines Neuroleptikums (Haloperidol) und eines Thymoleptikums (Amitriptylin) auf das VEP beim Kaninchen klären. Es wurden zwei Substanzen gewählt, die sich in ihren Wirkungsqualitäten teils gegenüberstehen (Haloperidol wirkt vorwiegend dämpfend und Amitriptylin vorwiegend stimulatorisch), teils ähnlich sind, denn Amitriptylin hat im Gegensatz zu anderen Thymoleptika auch dämpfende Eigenschaften.

Haloperidol, ein Butyrophenon-Derivat, ist ein stark wirksames Neuroleptikum mit hohen Dämpfungsqualitäten, gleichzeitig aber geringer therapeutischer Breite (24). Es steht wirkungsmäßig den Phenothiazinen nahe, unterscheidet sich von ihnen jedoch durch die geringere Beeinflussung vegetativer Funktionen. Seine pharmakologische Wirkung beruht vorwiegend auf membranstabilisierenden Eigenschaften, die sich auf anorganische wie organische Moleküle beziehen. Auf der anderen Seite ist es ein kompetitiver Hemmstoff für Katecholamine, Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin, denen eine Transmitterfunktion zugeschrieben wird. Außerdem soll es die Aufnahme der Transmitter in die Speicher hemmen (5 ,28).

In der Klinik wird Haloperidol bei psychomotorischen Erregungszuständen, Hyperkinesen, schizophrenen Psychosen mit vorwiegend erregt katatonen oder paranoiden Symptomatik und manischen Psychosen angewandt (34).

Amitriptylin ist ein den Phenothiazinen nahestehendes Thymoleptikum. Wegen seines gleichzeitig stimulatorischen wie auch sedativen Effektes ist es besonders bei agitierten Melancholien und hochgradiger Angst indiziert (2).

Auffällig ist, daß Amitriptylin der durch Chlorpromazin erzeugten Katalapsie entgegenwirkt. Im Gegensatz zum Haloperidol gibt es für Amitriptylin noch keine detaillierten Angaben über den Wirkungsmechanismus. Es wird angenommen, daß Amitriptylin eine Sensibilisierung der zentralen Synapsen für sympathikomimetische Amine bewirkt. Dabei soll die biologische Inaktivierung der Gehirnamine, vorwiegend des 5-Hydroxytryptamin, die zum Teil durch Aufnahme in die Zelle erfolgt, verhindert werden (5,45,56).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen waren nun folgende Fragestellungen:

1. Wie ist der zeitliche Ablauf des VEP beim Kaninchen?

2. Wird das VEP beim Kaninchen durch Haloperidol beeinflusst?
3. Besteht ein Wirkungsmechanismus von Amitriptylin auf das VEP des Kaninchens?
4. Korrelieren die ähnlichen Wirkungsqualitäten beider Medikamente mit einer gleichartigen Beeinflussung des VEP beim Kaninchen?
5. Kann ein beim Menschen beschriebenes Rebound-Phänomen auch beim Kaninchen nachgewiesen werden? Es handelt sich dabei um eine überschießende Reaktion nach Absetzen der Medikation im Sinne einer Umkehrung, der zuvor durch das Medikament hervorgerufenen Qualitätsveränderungen der evozierten Potentiale.

M a t e r i a l u n d M e t h o d i k

1. Versuchstiere

Die Untersuchung erfolgte an 2,5 bis 5,0 kg schweren Kaninchen verschiedener Rassen und beiderlei Geschlechts. Die Tiere wurden in drei Versuchsgruppen unterteilt.

2. Einteilung der Gruppen

- a) Die K o n t r o l l g r u p p e bestand aus drei Tieren (Kaninchen 1 bis 3), die während der gesamten Versuchszeit keine Medikation erhielten.
- b) Die N e u r o l e p t i k a - G r u p p e bestand aus neun Tieren (Kaninchen 4 bis 12). Sie erhielten Haloperidol in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis wurde täglich i.m. appliziert. Die klinische Dosierung beim Menschen liegt bei dreimal 0,5 bis 2 mg/die. Das entspricht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg einer Dosierung von 0,07 bis 0,85 mg/kg/die.
Die Behandlungsdauer betrug für Kaninchen 4 bis 9 drei Wochen, für Kaninchen 10 bis 12 sechs Wochen.
- c) Die T h y m o l e p t i k a - G r u p p e bestand aus zwölf Versuchstieren (Kaninchen 13 bis 24), denen täglich 2 mg/kg Körpergewicht Amitriptylin (Laroxyl®) i.m. injiziert wurde. Die mittlere Tagesdosis von Amitriptylin beim Menschen liegt bei 150 mg/die, das entspricht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg einer Dosierung von 2,14 mg/kg.
Die Behandlungsdauer für Kaninchen 13 bis 21 betrug drei Wochen, für Kaninchen 22 bis 24 sechs Wochen.

Durch die unterschiedliche Behandlungsdauer sollten eventuelle Veränderungen der evozierten Potentiale in gegensätzlicher Richtung im Sinne des sogenannten Rebound-Phänomens nachgewiesen werden.

3. Präparation der Tiere

Zur Ableitung der visuell evozierten Potentiale (VEP) wurden nach der Methode von SCHAEFER und KUBICKI (55) nicht isolierte Silberelektroden in die Schädelkalotte eingeschraubt. In Lokalanästhesie wurde die Kalotte stumpf freipräpariert und Bohrlöcher bis auf die Dura vorgetrieben. Die Lokalisation der Bohrlöcher wurde auf Grund der Beobachtungen von KORNMÜLLER (32), LONGO (35) und MIMURA (40) präzentral und zentral angelegt, so daß die Elektroden direkt über den sensorischen und optischen Arealen platziert waren.

Die Präparation der temporalen Elektrode, die entsprechend den Ausführungen von MISHKIN (41) noch zusätzlich implantiert werden sollte, wurde wegen des Gefäßreichtums dieses Gebietes nur rechts vorgenommen. Nachdem das Operationsgebiet getrocknet und mit Merfen® desinfiziert worden war, wurden fünf Silberelektroden von 1,2 mm Durchmesser in die Bohrlöcher eingeschraubt. Zum Schutz von Kalotte und Elektroden wurde der skalpierte Schädelteil mit Paladur® ausgegossen. Die Genauigkeit der Elektrodenlage konnte durch Sektionen bestätigt werden.

4. Apparaturen

Zur Auslösung der Potentiale dienten Lichtblitze konstanter Intensität, von einer Dauer von 330 µsec, die mit einem Strobotest BN 940 der Firma SCHWARZER aus einer Entfernung von 80 cm ausgelöst wurden. Die Reizfrequenz betrug 1/sec. Die Ableitungen der evozierten kortikalen Potentiale erfolgte bipolar; links präzentral-okzipital und

rechts okzipital-temporal. Die Potentiale wurden mit einem Disa-Verstärker (Typ Disa-2-Kanal Elektronik 14 CO₂) mit einem Frequenzbereich von 0,5 bis 500 Hz verstärkt. Es wurden stets 50 Einzelpotentiale durch einen Average-Computer (CAT 400 B Mnenotron) aufsummiert und mittels eines XY-Schreibers (MOSLEY) aufgezeichnet. Die Analysenzeit betrug 125 msec.

Das Reizartefakt konnte durch entsprechende Erdung sichtbar gemacht werden.

Beim Menschen ist der Einfluß von Vigilanzveränderungen , die z.B.durch Lichtblitze hervorgerufen werden, auf das VEP bekannt (44,60). MONNIER und GANGLOFF konnten beim Kaninchen derartige Veränderungen nicht nachweisen (42). Deshalb konnte auf eine genaue Registrierung der Vigilanzschwankungen verzichtet werden, und das EEG wurde lediglich auf einem Bildschirm verfolgt.

Zu Beginn jedes Versuches wurde jedoch ein konventionelles EEG geschrieben, um operations- und andere versuchsbedingte Schädigungen rechtzeitig zu ermitteln. Die Dauer der Ableitungen betrug mindestens 10 Minuten.

5. Versuchsdurchführung

Zehn Tage nach der Elektrodenimplantation wurde mit den Untersuchungen begonnen. Innerhalb dieser Zeit konnten die Tiere ermittelt und aus der Versuchsserie ausgeschlossen werden, die klinisch und elektrobiologisch präparationsbedingte Störungen zeigten.

Die Versuche wurden in einem halbdunklen Raum durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, daß während der Versuchsdurchführung zusätzliche Störungen durch Geräusche usw. weitestgehend ausgeschaltet waren. Die Kaninchen waren während der Reizaussetzung in gestreckter Bauchlage auf einem Tisch fixiert. Eine Änderung der Kopfhaltung war während des Versuches nicht möglich. Die Applikation der Psychopharmaka erfolgte erst, nachdem von jedem Versuchstier

an zwei aufeinander folgenden Tagen Leerwerte ermittelt worden waren. Bei jedem Versuch wurden in der Regel dreimal nacheinander die VEP nach jeweils 50 Lichtreizen aufgezeichnet.

Während der Injektionsphase erfolgten die Untersuchungen eines jeden Tieres 24 Stunden, eine Woche, drei Wochen und sechs Wochen nach der täglichen verabreichung der Psychopharmaka.

Für die Kontrollgruppe wurden entsprechende Zeiten eingehalten.

6. Das visuell evozierte Potential

Die durch Lichtreizungen erhaltenen kortikalen Antworten wurden summiert und stellten sich als ein Komplex mehrerer negativer und positiver Spitzen dar. Im allgemeinen konnten je vier solcher negativen und positiven Abweichungen relativ konstant dargestellt werden, während die folgenden Komponenten des Antwortpotentials entweder große Variabilitäten zeigten oder gar nicht zur Darstellung kamen. Zur genauen Analyse des ersten Teils des VEP wurde generell eine Analysenzeit von 125 msec gewählt. Die positiven Spitzen wurden von P_1 bis P_4 , die negativen von N_1 bis N_4 durchnummeriert. Die erste Spitze war oberflächenpositiv.

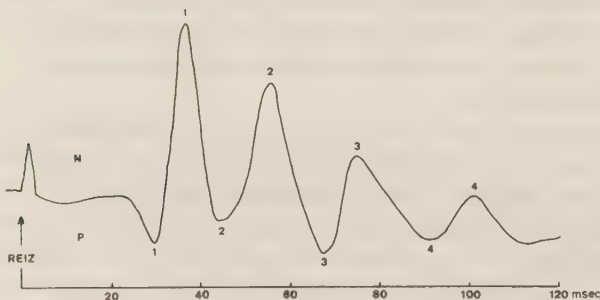


Abb.1: Idealisierte Darstellung des evozierten Komplexes mit seinen vier positiven und negativen Spitzen. CIGANEK hat die Spitze P_1 nicht beschrieben.

7. Auswertungsmethoden

Eine Analyse der VEP wurde nur in Bezug auf die Latenzen der Spitzen durchgeführt, da die Amplituden schon während eines Versuchstages große Variabilitäten aufwiesen.

Es wurden Tabellen über die Mittelwerte der Spitzenlatenzen, gebildet aus den Werten eines Versuchstages, für jedes Kaninchen erstellt. Dabei fiel auf, daß die Latenzen schon während der Leerphase bei den verschiedenen Versuchstieren sehr unterschiedlich waren, vermutlich bedingt durch Rasse, Alter und Geschlecht.

Für jedes Tier wurden die relativen Abweichungen für jeden Meßzeitpunkt der Injektionsphase von den Mittelwerten während der Leerphase ermittelt.

Dies ist durch folgende Formel erfaßbar:

$$dP = \frac{Pe - \overline{PL}}{\overline{PL}} \cdot 100$$

dP = relative Abweichung der Latenzen vom Mittelwert der Leerwerte in %

Pe = Latenz des einzelnen Meßzeitpunktes der Injektionsphase

$\overline{PL}$ = Mittelwert der Leerwerte.

Dadurch wurden die interindividuellen Differenzen ausgeschaltet; und es konnte geprüft werden, ob sich während der Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase eine Veränderung im Ablauf der VEP nicht nur für jedes einzelne Kaninchen sondern für jede Versuchsgruppe ergeben hat.

Die Latenzveränderungen zeigten dabei Werte nach Plus und Minus. Minus bedeutet hierbei eine Verkürzung der Latenzen, Plus eine Verlängerung.

Im Hinblick auf die Auswahl eines geeigneten statistischen Prüfverfahrens mußte untersucht werden, ob man bei diesen Meßdaten von der Annahme einer Normalverteilung ausgehen kann. Zwar kann man voraussetzen, daß das hier untersuchte

Merkmal in der Grundgesamtheit normal verteilt ist, aber in Anbetracht der geringen Gruppengrößen erschien es sinnvoll, auf die Einbeziehung der Parameter "Mittelwert" und "Standardabweichung" zu verzichten und sich verteilungsunabhängigen Verfahren zuzuwenden. Der optimale Test für den Vergleich zweier abhängiger Stichproben - hier Leerphase und Injektionsphase- für den Vergleich gepaarter Einzelbeobachtungen über die Gruppe ist das WILCOXON-Testverfahren für Paardifferenzen. Geprüft wird die Nullhypothese: Beide verbundenen Stichproben entstammen derselben Grundgesamtheit, die Verteilungsfunktionen sind gleich; das heißt in diesem Fall: Es haben sich keine Veränderungen zwischen den Werten der Leerphase und denen der Injektionsphase ergeben.

Bevor die Latenzen der Leerphase mit denen der Injektionsphase für jedes Individuum der Gruppen verglichen werden, sollen die Leerwerte untereinander auf signifikante Unterschiede hin geprüft werden.

Nach diesen Voruntersuchungen soll der WILCOXON-Test für beide Reihen nacheinander für die einzelnen Werte der verschiedenen Meßzeitpunkte hinsichtlich ihrer Differenz zum Leerwertmittel durchgeführt werden, wobei als Grenze der Signifikanz von $2 P = 0,02$ angesetzt werden soll.

E r g e b n i s s e

1. Zeitlicher Ablauf des VEP beim Kaninchen

Das gewonnene VEP weist beim Kaninchen im allgemeinen acht Spitzen auf (Abb.1). Die ersten drei Spitzen P_1 , N_1 und P_2 repräsentieren die primäre Reizantwort, die den Impulsen entspricht, die den Kortex über spezifische genikulo-kortikale Bahnen erreichen. Die übrigen Spitzen N_2 bis N_4 werden der sekundären Antwort zugerechnet, der kortikale Aktivierungen über unspezifische Bahnen zugrunde liegen.

Bei der Auswertung wurden die Latenzen jeder Spitze vom Reizartefakt ab gemessen. Tabelle I gibt die Meßdaten der einzelnen Latenzen der Spitzen wieder. Die Spitzen N_3 , P_4 und N_4 konnten nicht bei jedem Individuum eindeutig registriert werden (siehe n in Tab.I). Bemerkenswert ist, daß die kortikale Antwort in der temporal-okzipitalen Ableitung generell 1 msec früher erscheint als in der präzentral-okzipitalen.

Durch das Wilcoxon-Testverfahren konnte statistisch gesichert werden, daß sich zwischen den Leerwerten, gemessen an zwei aufeinander folgenden Tagen, für die einzelnen Tiere keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Auf die Auswertung der Amplituden der VEP wurde wegen ihrer großen Variabilität, die schon allein in den Kurven eines Versuchstages zum Ausdruck kam, verzichtet.

Tabelle 1:

	Präzentral-okzipitale Ableitung					Temporal-okzipitale Ableitung				
	n	$\bar{x} \pm s$	a	b	a - b	n	$\bar{x} \pm s$	a	b	a - b
Spitze										
P ₁	133	25,9 $\pm$ 2,7	19,5	31,0	11,5	133	24,2 $\pm$ 2,6	18,0	28,5	10,5
N ₁	159	31,9 $\pm$ 3,2	24,5	38,0	13,5	161	30,1 $\pm$ 2,8	23,0	36,0	13,0
P ₂	156	40,1 $\pm$ 3,9	31,5	40,0	16,5	160	39,3 $\pm$ 4,0	31,0	48,0	17,0
N ₂	148	47,9 $\pm$ 6,0	35,0	59,5	24,5	142	46,7 $\pm$ 5,4	34,5	57,0	22,5
P ₃	135	57,3 $\pm$ 9,4	38,5	82,0	43,5	121	56,2 $\pm$ 8,6	38,0	77,0	39,0
N ₃	123	63,8 $\pm$ 9,4	41,5	88,0	46,5	121	63,2 $\pm$ 9,5	41,0	78,0	37,0
P ₄	96	72,3 $\pm$ 11,4	47,0	95,0	48,0	114	72,1 $\pm$ 10,4	46,0	94,5	48,5
N ₄	62	81,3 $\pm$ 12,7	50,5	100,5	50,0	72	79,3 $\pm$ 12,2	51,5	100,0	48,5

Einzelwerte der Latenzen in msec von 24 Kaninchen

n = Zahl der Einzelwerte

a = niedrigster Wert

b = höchster Wert

 $\bar{x}$ = Mittelwert mit Standardabweichung (s)

2. Verlaufsprotokolle der Kontrollgruppe

Es wurden Tabellen (Tab. 2 - 4) und Verlaufsprotokolle für jedes Tier der Kontrollgruppe (Kaninchen 1 bis 3) angefertigt, in denen die Latenzen der Spitzen über den Untersuchungszeitraum von sechs Wochen erfaßt wurden. Das zu den entsprechenden Zeiten aufgezeichnete EEG wurde nach Frequenz, Amplitude, Spannungsdifferenzen und Auftreten von spannungsaktivierten Gruppen und Spindelbildungen aufgeschlüsselt.

Grobe Auffälligkeiten im klinischen Verhalten des Tieres wurden jeweils vermerkt.

Tabelle 2: Kontrollgruppe: Kaninchen 1
Latenzen der Spitzen des VEP (Mittelwerte in msec)
Die Begriffe 1. und 2. Leerwert sowie 24 Stunden, 1, 3
und 6 Wochen sind den Versuchen unter Haloperidol
und Amitriptylin angepaßt.

Spitze	1.Leerwert	2.Leerwert	24 Stunden	1 Woche	3 Wochen	6 Wochen	
P ₁	p.-o.	24,6	24,0	25,4	21,2	23,5	24,7
	t.-o.	24,0	23,8	24,1	21,7	22,7	24,7
N ₁	p.-o.	30,9	29,6	31,4	27,0	31,0	32,2
	t.-o.	29,6	29,0	30,2	27,0	30,7	31,0
P ₂	p.-o.	36,9	38,5	41,5	35,8	35,2	37,2
	t.-o.	36,6	38,0	39,5	35,8	35,2	37,2
N ₂	p.-o.	41,4	43,0	44,7	--	37,7	42,2
	t.-o.	40,9	42,3	44,1	--	37,7	42,0
P ₃	p.-o.	49,8	50,0	50,5	52,6	46,3	50,2
	t.-o.	49,8	49,3	49,6	52,8	46,0	50,8
N ₃	p.-o.	59,6	59,2	60,1	58,2	53,7	60,2
	t.-o.	58,5	60,2	58,5	59,5	53,8	59,5
P ₄	p.-o.	63,6	63,2	64,0	68,2	59,0	64,8
	t.-o.	63,0	64,2	64,2	67,7	58,3	64,2
N ₄	p.-o.	71,2	70,2	72,0	74,8	68,0	71,0
	t.-o.	70,6	71,7	71,2	75,0	67,3	70,3
EEG-Muster							
Frequenz	6/sec	4-6/sec	4-6/sec,β	3-6/sec	3-6/sec	3-6/sec	
mittl.Amplitude	50 μV	100 μV	100 μV	> 100 μV	100 μV	75 μV	
Spannungs-diff.re/li.	∅	li> re	re> li	re> li	re>li	re> li	
Gruppen	∅	6/sec	6/sec	6/sec	6/sec	6/sec	
Spindeln	∅	∅	∅	∅	+	∅	
klin.Verhalten unauffällig	=	=	=	=	=	=	

Kaninchen 1 (Kontroll-Gruppe)

Die Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP schwanken im Verlauf der sechswöchigen Kontrollen z.T. auffallend.

Die größten Differenzen sind für Spitze

P ₁	p.-o.	4,2 msec	t.-o.	3,0 msec
N ₁	p.-o.	5,2 msec	t.-o.	4,0 msec
P ₂	p.-o.	6,3 msec	t.-o.	4,3 msec
N ₂	p.-o.	7,0 msec	t.-o.	6,4 msec
P ₃	p.-o.	6,3 msec	t.-o.	6,8 msec
N ₃	p.-o.	6,5 msec	t.-o.	6,4 msec
P ₄	p.-o.	9,2 msec	t.-o.	9,4 msec
N ₄	p.-o.	6,8 msec	t.-o.	7,7 msec

Eine generelle Tendenz zur Verkürzung oder Verlängerung der Latenzen über die gesamte Kontrollzeit hin besteht nicht. So findet sich beispielsweise bei P₁ die kürzeste Latenz nach einer Woche, die längste nach 24 Stunden. Die Variabilität der Mittelwerte ist bei den ersten Spitzen prozentual größer als bei den späteren, obwohl üblicherweise die Variabilität der sekundären Reizantwort der evozierten Potentiale größer ist.

Das EEG hat eine Grundfrequenz um 6/sec. Die Amplitude liegt um 100 μ V. Bei der zweiten Kontrolle ist die rechte Seite spannungsgeringer, im folgenden wechselt die Spannungsreduktion auf die linke Seite. Zusätzlich treten spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec auf.

Das Verhalten des Tieres war während der Versuche unauffällig.

Tabelle 3: Kontrollgruppe: Kaninchen 2

Latenzen der Spitzen des VEP (Mittelwerte in msec)
Die Begriffe 1. und 2. Leerwert, sowie 24 Stunden, 1,3
und 6 Wochen sind den Versuchen unter Haloperidol und
Amitriptylin angepaßt.

	Spitze	1. Leerwert	2. Leerwert	24 Stunden	1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
P ₁	p.-o.	26,1	23,7	25,5	24,3	22,5	24,7
	t.-o.	24,3	23,2	23,8	23,5	22,2	22,8
N ₁	p.-o.	31,5	30,8	30,5	30,2	28,8	29,2
	t.-o.	30,0	29,0	29,8	29,2	27,5	27,9
P ₂	p.-o.	35,9	36,2	37,0	35,0	34,5	35,0
	t.-o.	34,4	35,2	34,5	33,8	32,8	33,5
N ₂	p.-o.	42,4	42,7	46,3	46,5	48,8	41,5
	t.-o.	41,2	41,3	44,5	40,6	39,0	40,2
P ₃	p.-o.	65,3	62,8	51,3	62,6	61,0	57,3
	t.-o.	61,5	59,8	60,0	66,3	61,2	55,0
N ₃	p.-o.	74,0	70,8	69,5	71,7	76,5	69,2
	t.-o.	77,5	75,8	64,5	79,2	74,0	71,0
P ₄	p.-o.	87,7	85,3	80,0	87,2	97,0	84,5
	t.-o.	86,4	83,2	--	85,7	86,3	82,7
N ₄	p.-o.	85,0	82,0	--	--	--	90,7
	t.-o.	91,1	93,5	--	91,5	92,7	90,0

EEG-Muster

Frequenz	4-6/sec	4-5/sec	3-4/sec	3-6/sec	3-6/sec	3-8/sec
mittl. Amplitude	< 100 µV	100 µV	< 100 µV	100 µV	> 100 µV	75 µV
Spannungs-diff. re/li	Ø	li > re?	li > re	li > re	li > re?	li > re
Gruppen	4/sec	4/sec	4/sec	6/sec	6/sec	8/sec
Spindeln	Ø	Ø	Ø	+	+	+
klin. Verhalten: unauffällig	=	=	=	=	=	=

Kaninchen 2 (Kontroll-Gruppe)

Die Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen eine große Variabilität. Die größten Differenzen sind für die Spitzen

P ₁	p.-o.	3,6 msec	t.-o.	2,1 msec
N ₁	p.-o.	2,7 msec	t.-o.	2,5 msec
P ₂	p.-o.	2,5 msec	t.-o.	2,4 msec
N ₂	p.-o.	7,3 msec	t.-o.	5,5 msec
P ₃	p.-o.	14,0 msec	t.-o.	11,3 msec
N ₃	p.-o.	7,3 msec	t.-o.	14,7 msec
P ₄	p.-o.	17,0 msec	t.-o.	3,7 msec
N ₄	p.-o.	8,7 msec	t.-o.	3,5 msec

Eine generelle Tendenz zur Verkürzung oder Verlängerung der Latenzen über die ganze Kontrollzeit hin besteht nicht. Für P₁ findet sich zum Beispiel die kürzeste Latenz nach drei Wochen, die längste bei der ersten Kontrolle.

Die Variabilität der Mittelwerte ist bei den späteren Spitzen zum Teil auffallend gering, allerdings konnten diese Spitzen teilweise nicht registriert werden.

Im EEG herrscht ein Grundrhythmus von 6/sec vor, mit einer mittleren Amplitude um 100 μ V. Bei der zweiten Kontrolle entwickelt sich eine Spannungsreduktion rechts, die während der gesamten Versuche zu registrieren ist. Auftreten von spannungsaktivierten Gruppen von 4-6/sec in allen Ableitungen.

Das Verhalten des Tieres war während der Versuchszeit unauffällig.

Tabelle 4: Kontrollgruppe: Kaninchen 3

Latenzen der Spitzen des VEP (Mittelwerte in msec)
Die Begriffe 1. und 2. Leerwert sowie 24 Stunden, 1, 3
und 6 Wochen sind den Versuchen unter Haloperidol
und Amitriptylin angepaßt.

	Spitze	1. Leerwert	2. Leerwert	24 Stunden	1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
P ₁	p.-o.	21,1	19,0	19,0	18,0	-	-
	t.-o.	21,5	23,7	20,7	21,5	21,2	-
N ₁	p.-o.	28,4	29,5	27,5	28,2	27,8	28,8
	t.-o.	27,4	29,7	27,2	27,5	27,5	27,5
P ₂	p.-o.	32,9	35,3	33,3	32,8	32,6	34,2
	t.-o.	43,4	44,2	38,7	40,5	40,4	37,7
N ₂	p.-o.	39,6	43,5	44,5	40,0	41,0	41,5
	t.-o.	--	--	--	47,2	--	--
P ₃	p.-o.	55,5	61,5	56,7	53,0	58,7	60,5
	t.-o.	--	--	--	53,0	63,3	63,6
N ₃	p.-o.	71,1	69,8	67,5	--	77,0	67,0
	t.-o.	71,9	70,0	66,1	63,7	75,3	73,0
P ₄	p.-o.	80,6	82,7	76,0	--	84,7	78,5
	t.-o.	78,4	79,0	73,5	72,7	84,5	78,3
N ₄	p.-o.	86,6	92,0	--	--	92,7	81,5
	t.-o.	84,0	90,5	--	85,0	89,0	77,0

EEG-Muster

Frequenz	5-6/sec	5-6/sec	4-6/sec, β	6/sec	6/sec	6/sec
mittl. Amplitude	< 75 μ V	< 75 μ V	< 75 μ V	100 μ V	100 μ V	100 μ V
Spannungs-diff. re/li	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Gruppen	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	6/sec
Spindeln	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
klin. Verhalten: unauffällig	=	=	=	=	=	=

Kaninchen 3 (Kontroll-Gruppe)

Die Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen im Verlauf der sechswöchigen Kontrollen große Schwankungen. Die größten Differenzen sind für Spitze

P ₁	p.-o.	3,1 msec	t.-o.	3,0 msec
N ₁	p.-o.	2,0 msec	t.-o.	2,5 msec
P ₂	p.-o.	2,7 msec	t.-o.	6,5 msec
N ₂	p.-o.	4,9 msec	t.-o.	nur einmal nach einer Woche aufgetreten
P ₃	p.-o.	8,5 msec	t.-o.	10,6 msec
N ₃	p.-o.	10,0 msec	t.-o.	11,6 msec
P ₄	p.-o.	8,7 msec	t.-o.	11,8 msec
N ₄	p.-o.	11,2 msec	t.-o.	13,5 msec

Ein Trend zur Verkürzung oder Verlängerung der Latenzen ist nicht abzusehen. Für N₁ beispielsweise, die im Gegensatz zu P₁ über die gesamte Kontrollzeit zu registrieren ist, findet sich die kürzeste Latenz nach 24 Stunden, die längste bei der zweiten Kontrolle. Die Variabilität der Mittelwerte ist bei allen Spitzen prozentual ähnlich, die späteren wie auch die erste Spitze ist nicht immer zu registrieren.

Im EEG herrscht ein Grundrhythmus von 6/sec vor, eine mittlere Amplitude von $\approx 100 \mu V$. Bei der ersten Kontrolle treten Spindelbildungen auf, nach sechs Wochen spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec.

Das klinische Verhalten des Tieres war während der gesamten Versuchszeit unauffällig.

Die Kontrollgruppe zeigt während der Versuchszeit sowohl Verkürzungen der Latenzen der einzelnen Spitzen als auch Verlängerungen. Verkürzungen und Verlängerungen treten völlig unsystematisch auf.

Auf ein statistisch gesichertes Ergebnis mußte wegen der zu geringen Gruppengröße verzichtet werden.

3. Verlaufsprotokolle der Neuroleptika-Gruppe

In den Protokollen und Tabellen (Tab.5 - 13) für jedes Tier der Neuroleptika-Gruppe (Kaninchen 4 bis 12) wurden neben den Latenzen der Spitzen die relativen Abweichungen für jeden Meßzeitpunkt der Injektionsphase vom Mittelwert während der Leerphase über den Versuchszeitraum von sechs Wochen erfaßt.

Die Gruppe wurde unterteilt in:

- a) Kaninchen 4 bis 9 mit dreiwöchiger Haloperidol -Behandlung
und
 - b) Kaninchen 10 bis 12 mit sechswöchiger Behandlung.
- Das EEG wurde nach oben erwähntem Muster ausgewertet.

Legende zu Tab.5

Latenzen der Spitzen P_1 , N_1 , P_2 , N_2 , P_3 , N_3 , P_4 und N_4 in msec über einen Versuchszeitraum von sechs Wochen für die Neuroleptika-Gruppe:

- 1) Leerphase: 1.Leerwert (1.L.) und 2.Leerwert (2.L.)
 $\bar{x}$: Mittelwert aus beiden Leerwerten als Bezugspunkt für die relativen Abweichungen für jeden Meßzeitpunkt der Injektionsphase von der Leerphase,
- 2) Injektionsphase: Latenzen in msec mit relativen Abweichungen in Prozent für die jeweiligen Meßzeitpunkte nach 24 Stunden, einer Woche und drei Wochen,
- 3) Nachphase: Latenzen in msec und relative Abweichungen nach medikamentenfreiem Intervall von drei Wochen.

Das zu den entsprechenden Zeiten aufgezeichnete EEG wurde nach Frequenz, Amplitude, Spannungsdifferenzen zwischen rechter und linker Seite und Auftreten von spannungsaktivierten Gruppen und Spindelbildungen aufgeschlüsselt.

Grobe Auffälligkeiten im Verhalten des Tieres wurden jeweils vermerkt.

Tabelle 5

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 4 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.21

Spitze		1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std.		1 Woche		3 Wochen		6 Wochen	
					insec	%	msec	%	msec	%	msec	%
p ₁	p.-o.	25,1	22,7	23,9	25,0 + 4,6		24,5 + 2,5		23,8 - 0,4		23,0 - 3,0	
	t.-o.	20,9	18,8	19,8	20,8 + 4,8		20,7 + 4,3		20,2 + 1,8		20,0 - 0,0	
N ₁	p.-o.	31,6	36,7	35,8	39,8 +11,6		38,2 + 7,1		39,0 + 9,4		37,7 + 5,0	
	t.-o.	27,5	26,5	27,0	27,5 + 1,8		26,7 - 1,1		26,3 - 2,6		26,3 - 2,0	
p ₂	p.-o.	42,7	41,8	42,2	47,0 +11,2		42,5 + 0,6		42,0 - 0,5		42,5 + 0,0	
	t.-o.	39,0	38,2	38,8	42,2 + 9,3		40,8 + 5,7		40,3 + 4,4		37,2 - 2,0	
N ₂	p.-o.	49,5	48,7	49,1	52,7 + 7,3		49,7 + 1,2		50,0 + 1,8		50,5 + 2,0	
	t.-o.	50,0	47,2	48,8	50,2 + 3,3		48,7 - 0,2		48,3 - 0,6		48,2 - 0,0	
p ₃	p.-o.	56,2	53,5	54,8	56,5 + 3,0		56,5 + 3,0		60,0 + 9,4		65,7 +19,0	
	t.-o.	53,0	52,7	52,8	72,2 +36,6		58,7 +11,0		74,0 +34,9		75,2 +42,0	
N ₃	p.-o.	68,5	62,3	65,4	-- --		69,9 + 6,8		70,0 + 7,0		92,0 +40,0	
	t.-o.	59,5	58,0	58,7	80,6 +37,2		64,3 + 9,4		85,2 +45,0		84,0 +42,0	
p ₄	p.-o.	89,0	--	89,0	-- --		79,0 +10,7		-- --		-- --	
	t.-o.	--	70,5	70,5	90,2 +28,0		75,0 + 6,4		90,2 +28,0		89,7 +27,0	
N ₄	p.-o.	--	--	--	-- --		-- --		-- --		-- --	
	t.-o.	--	--	--	-- --		-- --		-- --		-- --	
EEG-Muster												
Frequenz		5-6/sec	5-6/sec	5-6/sec	3-6/sec		3-7/sec		5-6/sec			
Amplitude		75 μ V	100 μ V	50-75 μ V	75 μ V		75 μ V		50 μ V			
Spannungs- diff.re/li		re>li	re>li	re>li	re>li		re>li		re>li ?			
Gruppen		Ø	Ø	Ø	Ø		7/sec		Ø			
Spindeln		+	+	+	+		+		+			
klini - sches Ver- halten		unauf- fällig	=	=	=		=		=			

Kaninchen 4 (Neuroleptika-Gruppe)

P₁ entwickelt im Vergleich zu dem Leer-Mittelwert 24 Stunden und eine Woche nach Haloperidol-Injektionen eine Verlängerung der Latenzen, nach drei und sechs Wochen dagegen eine Verkürzung. Spitze N₁ zeigt in der p.-o.-Ableitung eine generelle Verlängerung, in den t.-o.-Ableitungen dagegen eine Verkürzung der Latenzen. Für P₂ und N₂ ist bis auf wenige Ausnahmen eine Verlängerung der Latenzen zu registrieren, ebenso für P₃, N₃ und P₄. Die Spitze P₄ tritt relativ selten auf, und N₄ fehlt vollkommen. Die stärkste Latenzverlängerung beispielsweise für die Spitze N₁ tritt nach 24 Stunden auf. Die Verlängerung beträgt für N₃ beispielsweise bis zu 45 %, während die frühe Komponente der evozierten Antwort nur eine Verlängerung bis zu 11 % aufweist. Eine Verkürzung der Latenzen nach sechs Wochen konnte nicht beobachtet werden.

Das EEG zeigt einen Grundrhythmus von 6/sec, eine mittlere Amplitude um 75 μ V. Während der gesamten Versuchszeit besteht eine Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion links, Auftreten von Spindeln und nach drei Wochen von Gruppen um 7/sec.

Das Verhalten des Tieres war während der ganzen Zeit unauffällig.

Tabelle 6

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 5 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.21

Spitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. insec	%	1 Woche msec	%	3 Wochen msec	%	6 Wochen msec
P ₁	p.-o.	--	22,5	22,5	--	--	23,0 + 2,2	22,2 - 1,3		
	t.-o.	22,5	23,1	22,8	24,0 + 5,3	23,7 + 3,9	20,8 - 8,8			
N ₁	p.-o.	34,0	30,5	32,2	32,5 + 0,8	32,0 - 0,7	31,7 - 1,7			
	t.-o.	28,7	30,4	29,5	31,6 + 7,5	31,4 + 6,3	27,0 - 8,6			
P ₂	p.-o.	41,0	44,5	42,7	45,9 + 7,4	43,2 + 1,0	37,8 - 11,6			
	t.-o.	34,5	39,5	37,0	43,1 + 16,6	45,5 + 23,1	35,5 - 3,9			/
N ₂	p.-o.	50,0	50,5	50,2	54,6 + 8,7	53,6 + 6,7	44,7 - 11,0			
	t.-o.	--	45,8	45,8	56,3 + 22,9	51,2 + 11,8	45,0 - 1,7			
P ₃	p.-o.	--	56,3	56,3	62,0 + 10,1	62,7 + 11,4	58,5 + 9,4			
	t.-o.	60,8	55,0	57,9	-- --	61,0 + 5,3	58,0 + 0,2			
N ₃	p.-o.	61,0	64,0	62,5	68,5 + 9,6	66,2 + 5,9	65,0 + 4,0			
	t.-o.	76,0	64,2	70,1	-- --	66,3 - 5,4	62,2 - 11,2			
P ₄	p.-o.	--	--	--	-- --	-- --	78,5 --			
	t.-o.	--	81,5	81,5	-- --	79,3 - 2,7	78,7 - 3,4			
N ₄	p.-o.	--	--	--	-- --	-- --	82,3 --			
	t.-o.	--	--	--	-- --	88,7 --	84,7 --			
EEG-Muster										
Frequenz	3-6/sec	4-6/sec	3-6/sec, β		3-6/sec	3-6/sec, β				
Amplitude	50-70 μ V	70 μ V	60 μ V		50 μ V	> 50 μ V				
Spannungs- diff.re/li	$\emptyset$	$\emptyset$	li > re?		li > re?	$\emptyset$				
Gruppen	6/sec	$\emptyset$	6/sec		$\emptyset$	6/sec				
Spindeln	+	+	$\emptyset$		+	$\emptyset$				
klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=		=	=				

Kaninchen 5 (Neuroleptika-Gruppe)

Im Vergleich zum Leer-Mittelwert besteht für die Spitzen P_1 bis N_2 24 Stunden und eine Woche nach Haloperidol-Injektionen bis auf zwei Ausnahmen eine Verlängerung der Latenzen des VEP. Bis auf P_3 und N_3 in der p.-o. Ableitung ist nach dreiwöchiger Haloperidol-Applikation eine Verkürzung der Latenzen zu beobachten. P_4 und N_4 treten nur vereinzelt auf. Die stärkste Latenzzunahme ist beispielsweise für N_1 24 Stunden nach der Injektion zu registrieren. Die Verlängerung beträgt für P_2 z.B. bis zu 23 %, es besteht kein wesentlicher Unterschied der Latenzverlängerungen zwischen der primären und sekundären Reizantwort.

Das EEG weist einen Grundrhythmus um 6/sec auf mit gelegentlichem Auftreten von β -Frequenzen. Die mittlere Amplitude liegt bei 60 μ V. 24 Stunden und eine Woche nach den Injektionen tritt eine fragliche Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion rechts auf, die jedoch nach drei Wochen nicht mehr sichtbar ist. An einzelnen Ableitetagen treten spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen auf.

Das Verhalten des Tieres war während der Versuchszeit unauffällig und es bestanden klinisch keine Hinweise für seinen Exitus ca. fünf Wochen nach der Elektrodenimplantation.

Tabelle 7
Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 6 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.21

Spitze		1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std.		1 Woche		3 Wochen		6 Wochen
					msec	%	msec	%	msec	%	
P ₁	p.-o.	29,1	23,5	26,3	25,7	- 2,3	25,9	- 1,5	26,2	- 0,4	
	t.-o.	27,3	23,6	25,4	22,8	-10,4	23,9	- 6,1	23,5	- 7,7	
N ₁	p.-o.	34,4	32,5	33,4	30,7	- 8,2	32,0	- 4,3	31,2	- 6,7	
	t.-o.	32,3	31,0	31,8	29,3	- 7,4	30,5	- 3,6	29,0	- 8,4	
P ₂	p.-o.	40,5	40,0	40,2	36,5	- 9,3	39,8	- 1,1	35,5	-11,8	
	t.-o.	41,0	39,5	40,2	35,5	-11,2	38,4	- 4,0	35,0	-12,5	
N ₂	p.-o.	47,6	50,2	48,9	48,3	- 1,3	48,5	- 0,9	43,7	-10,6	
	t.-o.	45,7	43,2	44,4	46,3	+ 4,0	45,7	+ 2,8	40,8	- 8,3	
P ₃	p.-o.	60,2	58,7	59,4	61,3	+ 3,1	64,2	+ 8,0	56,7	- 4,6	
	t.-o.	57,0	62,7	59,8	62,2	+ 3,9	62,7	+ 4,8	58,5	- 2,2	
N ₃	p.-o.	73,9	62,7	68,3	78,0	+14,2	80,3	+17,6	71,8	+ 5,1	
	t.-o.	73,1	66,3	69,7	77,8	+11,6	74,1	+ 6,3	68,5	- 1,7	
P ₄	p.-o.	80,4	67,5	73,9	--	--	91,6	+23,9	82,0	+10,9	
	t.-o.	78,5	73,7	76,1	--	--	76,0	- 0,1	70,0	- 8,0	
N ₄	p.-o.	91,0	81,5	86,2	--	--	103,0	+19,4	96,5	+11,9	
	t.-o.	85,0	79,7	82,3	--	--	81,5	- 1,0	75,7	- 8,1	

EEG-Muster

Frequenz	3-5/sec, β	3-5/sec, β	2-5/sec	4-6/sec, β	4-6/sec	
Amplitude	75 μV	75 μV	75 μV	75 μV	60 μV	
Spannungs- diff.re/li	Ø	li>re?	li>re?	li>re	li>re?	
Gruppen	5/sec	5/sec	5/sec	6/sec	6/sec	
Spindeln	+	+	+	+	+	
klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=	=	

Kaninchen 6 (Neuroleptika-Gruppe)

Im Vergleich zum Leer-Mittelwert zeigen die Latenzen während der Injektionsphase sowohl Verkürzungen als auch Verlängerungen. Für P_1 , N_1 und P_2 besteht über die ganze Zeit eine Latenzabnahme, die z.B. für P_2 bis zu 12 % beträgt. Bei den Spitzen der sekundären Reizantwort bis auf N_2 kommt es häufiger zu Latenzverlängerungen als Verkürzungen. Die Latenzzunahme erreicht Werte bis zu 24 % beispielsweise für P_4 . 24 Stunden nach der Injektion konnten die Spitzen P_4 und N_4 nie registriert werden.

Das EEG hat einen Grundrhythmus von 5/sec mit Auftreten von β -Frequenzen, spannungsaktivierten Gruppen von 5-6/sec und Spindelbildungen. Die mittlere Amplitude liegt bei 75 μ V. Bei der zweiten Kontrolle tritt eine Spannungsreduktion rechts auf, die anfangs fraglich erscheint, jedoch während der gesamten Versuchszeit zu beobachten ist.

Das Verhalten des Tieres zeigte keine Auffälligkeiten, jedoch starb es fünf Wochen nach der Elektrodenimplantation, ohne daß klinische Hinweise bestanden.

Tabelle 8

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 7 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
siehe Legende S.21

Spitze		1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec
P ₁	p.-o.	21,5	19,8	20,8	22,5 + 8,9	23,7 +14,8	23,7 +14,8	23,3 +12,2
	t.-o.	20,7	19,7	20,2	22,2 + 9,9	23,1 +14,4	22,2 + 9,9	23,0 +13,3
N ₁	p.-o.	26,5	24,7	25,8	27,7 + 8,2	29,8 +16,4	28,2 +10,2	29,2 +14,1
	t.-o.	26,2	24,5	25,3	27,7 + 9,3	29,6 +16,8	28,0 +10,5	28,8 +13,3
P ₂	p.-o.	34,3	32,7	33,5	37,7 +12,5	39,7 +18,7	36,7 + 9,7	35,5 + 6,8
	t.-o.	34,3	32,5	33,4	37,2 +11,4	39,2 +17,4	36,7 +10,0	35,0 + 4,7
N ₂	p.-o.	38,0	35,2	36,6	40,2 + 9,8	42,3 +15,6	39,7 + 8,6	38,5 + 5,7
	t.-o.	37,2	35,2	36,2	39,7 + 9,8	42,2 +16,6	39,5 + 7,9	38,3 + 5,7
P ₃	p.-o.	41,0	39,0	40,0	52,3 +30,8	46,7 +16,7	48,2 +20,6	50,3 +25,3
	t.-o.	40,5	38,5	39,5	48,8 +23,5	46,2 +16,9	47,0 +18,9	46,8 +18,3
N ₃	p.-o.	45,2	41,7	43,4	56,7 +30,5	48,3 +11,2	60,0 +38,1	58,0 +33,3
	t.-o.	44,3	41,5	42,9	56,0 +30,5	54,5 +27,0	53,5 +24,7	69,5 +52,2
P ₄	p.-o.	50,0	47,5	48,7	60,0 +23,0	52,5 + 7,7	65,7 +34,8	72,2 +47,2
	t.-o.	49,0	46,5	47,7	63,0 +31,9	62,3 +30,5	57,7 +20,8	75,0 +57,2
N ₄	p.-o.	67,0	51,0	59,0	77,5 +31,3	68,5 +16,1	76,2 +29,1	77,5 +31,3
	t.-o.	65,5	52,0	58,7	69,2 +17,9	73,3 +24,8	64,0 + 8,9	89,2 +51,2

EEG-Muster

Frequenz	3-6/sec	6/sec, β	6/sec, β	6/sec	6/sec, β	3-5/sec, β
Amplitude	75 μ V	75 μ V	75 μ V	75 μ V	> 75 μ V	75 μ V
Spannungs- diff.re/li	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	li>re	$\emptyset$
Gruppen	6/sec	$\emptyset$	6/sec	6/sec	6/sec	5/sec
Spindeln	+	+	+	+	+	+
Klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=	-	=

Kaninchen 7 (Neuroleptika-Gruppe)

Die Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen sehr große Schwankungen, die jedoch im Vergleich zum Leer-Mittelwert während der Injektionsphase generell eine Verlängerung aufweisen. Die Latenzzunahme ist beispielsweise für N_1 nach einwöchigen Injektionen am größten und liegt bei ca. 17%. Die späteren Spitzen zeigen noch größere Latenzverlängerung, die für P_4 nach sechs Wochen 57% beträgt. Die primäre Reizantwort zeigt die größte Latenzzunahme generell eine Woche nach den Injektionen, die sekundäre erst nach sechs Wochen. Eine Latenzverkürzung nach Absetzen der Medikation kann in keinem Fall beobachtet werden.

Das EEG hat einen Grundrhythmus von 6/sec, gelegentlich treten β -Frequenzen auf, regelmäßig spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen. Die mittlere Amplitude liegt bei 75 μ V, drei Wochen nach den Injektionen tritt eine Spannungsreduktion rechts auf, die später nicht mehr beobachtet werden kann.

Das Verhalten des Tieres war während der gesamten versuchszeit unauffällig.

Tabelle 9

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 8 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.21

Spitze		1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. insec %	1 Woche msec %	3 Wochen insec %	6 Wochen msec %
p ₁	p.-o.	24,8	27,5	26,1	23,5 - 10,1	26,2 + 0,2	26,3 + 0,6	26,5 + 1,
	t.-o.	22,9	25,0	23,9	22,3 - 6,9	23,3 - 2,7	23,2 - 3,1	23,5 - 1,
N ₁	p.-o.	31,7	33,7	32,9	31,8 - 2,7	33,5 + 2,4	33,7 + 3,1	32,8 + 0,
	t.-o.	29,1	31,3	30,2	28,5 - 5,6	30,0 - 0,7	29,7 - 1,6	29,7 - 1,
p ₂	p.-o.	35,1	38,5	36,8	35,5 - 3,5	36,7 - 0,3	36,5 - 0,8	36,3 - 1,
	t.-o.	34,1	37,5	35,8	35,2 - 1,7	36,7 + 2,5	36,0 + 0,6	34,7 - 3,
N ₂	p.-o.	40,2	42,8	41,5	40,8 - 2,9	42,0 + 1,1	42,2 + 1,6	40,5 - 2,
	t.-o.	38,6	42,3	40,4	39,0 - 3,6	40,8 + 0,9	40,3 - 0,4	39,5 - 2,
p ₃	p.-o.	48,0	50,5	49,2	47,8 + 2,9	50,5 + 2,5	48,7 - 1,2	47,7 - 3,
	t.-o.	46,2	49,5	47,8	47,8 0	48,2 + 0,7	46,7 - 2,4	46,0 - 3,
N ₃	p.-o.	54,1	60,5	57,3	55,8 - 2,6	57,5 + 0,3	57,1 - 0,3	56,3 - 1
	t.-o.	52,0	59,5	55,7	54,3 - 2,6	57,2 + 2,6	59,0 + 5,8	56,7 + 1,
p ₄	p.-o.	64,6	67,3	65,9	64,5 - 2,2	68,5 + 3,9	64,3 - 2,5	63,8 - 3,
	t.-o.	61,9	66,7	64,3	62,5 - 2,8	66,8 + 3,9	65,5 + 1,9	63,2 - 1,
N ₄	p.-o.	72,1	72,2	72,1	72,0 - 0,1	74,5 + 3,2	70,0 - 3,0	68,8 - 4,
	t.-o.	71,6	72,3	71,9	72,8 + 1,2	75,0 + 4,2	70,8 - 1,6	69,8 - 3,
EEG-Muster								
Frequenz		6/sec	3-6/sec		3-6/sec, β	6/sec	5-6/sec	5-6/sec
Amplitude		75 μ V	75 μ V		75 μ V	75 μ V	75 μ V	75 μ V
Spannungs- diff.re/li		$\emptyset$	li>re		li>re?	li>re?	$\emptyset$	$\emptyset$
Gruppen		$\emptyset$	6/sec		6/sec	6/sec	$\emptyset$	$\emptyset$
Spindeln		+	+		+	+	+	+
klini- sches Ver- halten		unauf- fällig	=		=	=	=	=

Kaninchen 8 (Neuroleptika-Gruppe)

Die Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen geringe Schwankungen; es treten während der Injektionsphase sowohl Verlängerungen der Latenzen als auch Verkürzungen im Vergleich zum Leer-Mittelwert auf. 24 Stunden nach der ersten Haloperidol-Injektion kommt es bei fünf Spitzen zu einer Verkürzung der Latenzen, die für P_1 mit 10 % am größten ist. Eine Woche nach den täglichen Injektionen kommt es dagegen überwiegend zu einer Verlängerung, die jedoch maximal nur Werte bis 4 % erreicht. Nach drei Wochen kommen sowohl Verkürzungen als auch Verlängerungen vor, während nach sechs Wochen in den meisten Fällen Latenzabnahmen zu beobachten sind. Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Latenzveränderungen der primären und sekundären Reizantwort.

Im EEG zeigt sich ein Grundrhythmus von 6/sec. 24 Stunden nach der Injektion treten β -Frequenzen auf, die später nicht mehr nachzuweisen sind. Spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen sind häufiger zu beobachten. Die mittlere Amplitude liegt bei 75 μ V. Bei der zweiten Kontrolle kommt es zum Auftreten einer Spannungsreduktion rechts, die später abnimmt und nach drei Wochen völlig verschwindet.

Das Verhalten des Tieres zeigte während der Versuchszeit keine Auffälligkeiten.

Tabelle 10

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 9 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.21

Legende siehe S. 21										
Spitze		1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std.		1 Woche		3 Wochen	6 Wochen
					msec	%	msec	%	msec	msec
P ₁	p.-o.	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	t.-o.	--	--	--	--	--	--	--	--	--
N ₁	p.-o.	30,0	27,8	28,9	25,5	-11,8	26,8	- 7,3	25,2	-12,8
	t.-o.	28,7	28,6	28,6	25,3	-11,7	26,8	- 6,5	27,5	- 4,0
P ₂	p.-o.	40,2	39,2	39,7	37,7	- 5,0	36,5	- 8,1	35,7	- 9,9
	t.-o.	36,3	36,7	36,5	32,2	-11,8	36,0	- 1,4	33,8	- 7,4
N ₂	p.-o.	50,3	45,3	47,8	42,2	-11,7	44,5	- 6,9	43,5	- 9,0
	t.-o.	50,5	45,7	48,1	44,0	- 8,5	43,0	-10,6	--	--
P ₃	p.-o.	55,7	55,5	55,6	56,5	+ 1,6	56,5	+ 1,6	51,5	- 7,4
	t.-o.	57,7	57,7	57,7	47,5	-14,7	60,8	+ 9,1	--	--
N ₃	p.-o.	67,3	67,4	67,3	69,0	+ 2,4	69,8	+ 3,6	68,0	+ 1,0
	t.-o.	61,7	59,9	60,8	50,0	-17,8	68,5	+12,7	--	--
P ₄	p.-o.	82,7	87,8	85,2	89,0	+ 4,4	85,5	+ 0,3	--	--
	t.-o.	71,0	67,9	69,4	73,0	+ 5,1	79,0	+13,7	--	--
N ₄	p.-o.	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	t.-o.	--	75,0	75,0	78,5	+ 4,8	82,5	+10,0	--	--
EEG-Muster										
Frequenz		3-5/sec	3-6/sec β	3-6/sec		2-6/sec, β		3-6/sec		
Amplitude		> 50 μ V	> 50 μ V	> 50 μ V		> 50 μ V		> 50 μ V		
Spannungs- diff. re/li		$\emptyset$	re>li	re>li		re>li		re>li		
Gruppen		5/sec	6/sec	6/sec		6/sec		6/sec		
Spindeln		$\emptyset$	+	+		$\emptyset$		$\emptyset$		
klini - sches Ver- halten		unauf- fällig	=	=		Tier ist aggressiv		unauf- fällig		

Kaninchen 9 (Neuroleptika-Gruppe)

Die Latenzen der Spitzen des VEP zeigen während der Injektionsphase im Vergleich zum Leer-Mittelwert sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen.

Für N_1 , P_2 und N_2 besteht generell eine Latenzabnahme, die nach 24 Stunden am größten ist und bis zu 12 % beträgt.

Die späteren Spitzen, die teilweise nicht immer registriert werden konnten, zeigen häufiger Verlängerungen der Latenzen als Verkürzungen. Die Latenzzunahme beträgt beispielsweise für P_4 eine Woche nach den Injektionen 13,7 %. Auffallend ist, daß P_1 nie registriert werden konnte.

Das EEG zeigt einen Grundrhythmus von 6/sec. Gelegentlich treten β -Frequenzen, spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen auf. Die mittlere Amplitude liegt bei 50 μ V. Bei der zweiten Kontrolle zeigt sich eine Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion links, die während des gesamten Verlaufs beobachtet werden kann.

Das Verhalten des Tieres war anfangs unauffällig. Eine Woche nach den Injektionen wurde es ziemlich aggressiv, danach jedoch wieder unauffällig.

Tabelle 11

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 10 (sechswöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.21

Spitze		1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
P ₁	p.-o.	25,3	28,9	27,1	28,0 + 3,3	25,2 - 7,0	22,7 -16,2	28,7 + 5,0
	t.-o.	23,5	26,5	25,0	26,2 + 4,8	24,0 - 4,0	21,5 -14,0	26,3 + 5,0
N ₁	p.-o.	32,4	37,3	34,8	37,8 + 8,5	33,8 - 3,0	37,5 + 7,6	36,7 + 5,0
	t.-o.	30,8	35,0	32,9	34,5 + 4,9	31,5 - 4,3	29,2 -11,2	34,3 + 4,0
P ₂	p.-o.	35,7	41,4	38,5	42,5 +10,2	37,2 - 3,5	41,5 + 7,6	43,8 +13,0
	t.-o.	36,1	43,9	40,0	43,2 + 8,0	38,0 - 5,0	37,2 - 7,0	44,7 +11,0
i ₂	p.-o.	48,5	52,6	50,5	52,0 + 2,9	45,0 -10,9	46,5 - 8,0	53,0 + 4,0
	t.-o.	49,7	54,7	52,2	56,3 + 7,8	43,8 -16,1	49,2 - 2,0	52,7 + 4,0
P ₃	p.-o.	53,0	65,2	59,1	57,2 - 3,2	56,5 - 4,4	56,3 - 4,7	-- --
	t.-o.	53,0	63,5	58,2	64,7 +11,0	47,7 -18,1	55,3 - 5,1	61,0 + 4,0
N ₃	p.-o.	62,3	69,6	65,9	68,5 + 3,6	62,2 - 5,8	65,5 - 0,9	-- --
	t.-o.	64,2	70,0	67,1	70,0 + 4,3	57,5 -14,3	62,0 - 7,6	-- --
P ₄	p.-o.	71,0	83,5	77,2	76,7 - 0,7	66,5 -13,9	73,8 - 4,3	-- --
	t.-o.	70,5	81,0	75,7	89,0 +17,5	68,0 -10,2	67,2 -11,3	-- --
N ₄	p.-o.	84,7	--	84,7	90,0 + 6,2	74,3 -12,3	85,0 + 0,3	-- --
	t.-o.	83,2	--	83,2	-- --	75,6 - 9,2	74,2 -10,9	-- --

EEG-Muster

Frequenz	3-6/sec, β	6-8/sec β	4-6/sec	5-6/sec, β	2-6/sec	4-6/sec
Amplitude	> 50 μV	60 μV	50 μV	75 μV	50 μV	75 μV
Spannungs- diff.re/li	Ø	Ø	Ø	li>re	Ø	Ø
Gruppen	6/sec	8/sec	6/sec	Ø	6/sec	6/sec
Spindeln	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø
klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=	Tier er- scheint apathisch	unauffäl

Kaninchen 10 (Neuroleptika-Gruppe)

Im Vergleich zu dem Leer-Mittelwert zeigen die Latenzen während der sechswöchigen Injektionsphase sowohl Verkürzungen als auch Verlängerungen. 24 Stunden nach der Injektion besteht für sechs Spitzen eine Verlängerung der Latenzen, die bis zu 17,5 % beträgt, während nach einer Woche generell eine Verkürzung auftritt, die für N_2 beispielsweise bei 16,1 % liegt. Nach dreiwöchigen Injektionen kann bei fünf Spitzen auch eine Verkürzung registriert werden, während nach sechs Wochen generell eine Verlängerung auftritt. Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Latenzen der primären und sekundären Reizantwort. Sechs Wochen nach den Injektionen treten die späten Spitzen gar nicht mehr auf.

Das EEG hat eine Grundfrequenz um 6/sec, mit gelegentlichem Auftreten von β -Wellen. Die mittlere Amplitude liegt bei ca. 50 μ V. Eine Woche nach Haloperidol-Applikation tritt eine Spannungsreduktion rechts auf. Zusätzlich treten amplitudenhohe Gruppen von 6-8/sec auf und nach drei Wochen kommt es zu Spindelbildungen.

Das Verhalten des Tieres zeigte während der Versuchszeit bis auf die dritte Woche nach den Injektionen, in der es etwas apathisch erschien, keine Auffälligkeiten.

Tabelle 12

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen II (sechswöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.21

Spitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec
P_1 p.-o.	--	--	--	-- --	-- --	-- --	-- --
P_1 t.-o.	--	--	--	-- --	-- --	-- --	-- --
N_1 p.-o.	25,6	30,7	28,1	33,2 +18,1	33,2 +18,1	32,5 +15,4	32,5 +1
N_1 t.-o.	28,6	26,3	27,4	28,7 + 4,7	27,8 + 1,3	28,0 + 2,0	27,0 -
P_2 p.-o.	40,1	38,8	39,4	40,5 + 2,7	38,8 - 1,6	38,3 - 2,9	38,8 -
P_2 t.-o.	38,1	39,2	38,8	37,7 - 2,3	37,8 - 2,2	39,0 + 0,9	38,2 -
N_2 p.-o.	53,7	44,8	49,2	53,5 + 8,6	51,8 + 5,1	49,3 + 0,1	48,8 -
N_2 t.-o.	50,9	49,0	49,9	52,5 + 5,1	50,7 + 1,8	50,3 + 0,8	52,6 + 5
P_3 p.-o.	62,7	58,0	60,3	62,7 + 3,9	59,7 - 1,1	61,7 + 2,2	55,7 -
P_3 t.-o.	59,0	--	59,0	-- --	-- --	-- --	59,0
N_3 p.-o.	68,7	70,0	69,3	68,0 - 1,9	69,6 + 0,3	66,6 - 4,0	66,0 - 4
N_3 t.-o.	67,0	--	67,0	-- --	-- --	74,7 +11,5	63,0 - 6
P_4 p.-o.	80,2	83,0	81,6	82,0 + 0,5	80,8 - 1,0	78,8 - 3,5	79,5 - 2
P_4 t.-o.	74,5	75,2	74,8	73,2 - 2,1	76,8 + 2,6	86,6 +15,8	72,8 - 2
N_4 p.-o.	88,1	--	88,1	-- --	88,5 + 0,4	-- --	-- --
N_4 t.-o.	86,4	88,2	87,3	90,7 + 3,9	92,2 + 5,7	93,2 + 8,7	-- --
EEG-Muster							
Frequenz	5-6/sec, β	5-6/sec β	2-6/sec	4-6/sec, β	6-7/sec, β	3-7/sec,	
Amplitude	75 μ V	< 75 μ V	< 75 μ V	75 μ V	< 75 μ V	< 75 μ V	
Spannungs- diff.re/li	$\emptyset$	$\emptyset$	li>re	$\emptyset$	$\emptyset$	li>re	
Gruppen	6/sec	6/sec	6/sec	6/sec	6/sec	6/sec	
Spindeln	$\emptyset$	+	+	$\emptyset$	$\emptyset$	+	
Klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=	=	=	

Kaninchen 11 (Neuroleptika-Gruppe)

Die Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen nach sechswöchigen Haloperidol-Injektionen Verkürzungen und Verlängerungen, wobei Latenzzunahmen etwas häufiger auftreten als Latenzabnahmen. Für N_1 bestehen bis auf einmal Latenzverlängerungen, die z.B. 24 Stunden nach der Injektion 18 % beträgt. P_2 zeigt häufiger eine Verkürzung der Latenzen, die bis zu 3 % aufweist, als eine Verlängerung, während für N_2 bis auf eine Ausnahme eine Verlängerung zu beobachten ist. P_3 und N_3 konnten regelmäßig nur in der p.-o.-Ableitung registriert werden, auch hier sind im Vergleich zum Leer-Mittelwert sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen nachzuweisen, ebenso für P_4 und N_4 , wobei N_4 allerdings relativ selten zur Darstellung kommt. Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Latenzveränderungen der primären und sekundären Reizantwort. 24 Stunden nach der Injektion tritt häufiger eine Latenzzunahme auf, während nach sechswöchiger Applikation eher eine Verkürzung zu beobachten ist. Auffallend ist, daß P_1 nie zu registrieren ist.

Im EEG herrscht ein Grundrhythmus von 6/sec vor, mit Auftreten von β -Wellen, spannungsaktivierten Gruppen von 6/sec und Spindeln. Die Amplitude liegt bei 75 μ V. 24 Stunden nach der Haloperidol-Applikation tritt eine Spannungsreduktion rechts auf, die jedoch nach einer Woche nicht mehr nachzuweisen ist.

Das Verhalten des Tieres war während der gesamten Zeit unauffällig.

Tabelle 13

Neuroleptika-Gruppe: Kaninchen 12 (sechswöchige Behandlungsdauer
Legende siehe S.21

Spitze		1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
N ₁	p.-o.	22,0	--	22,0	24,5 +11,4	23,5 + 6,8	23,7 + 7,7	27,3 +24,0
	t.-o.	21,2	--	21,2	24,2 +10,0	23,3 + 5,9	22,2 + 0,9	28,0 +27,0
N ₁	p.-o.	26,5	28,7	27,8	30,0 + 7,9	29,3 + 5,1	30,0 + 7,9	30,2 + 8,0
	t.-o.	25,7	27,4	26,5	29,8 +12,4	29,2 +10,2	30,3 +14,3	33,7 +27,0
P ₂	p.-o.	35,0	37,4	36,2	38,7 + 9,0	37,7 + 4,1	37,3 + 2,8	44,2 +22,0
	t.-o.	34,7	34,2	34,4	37,7 + 9,6	37,2 + 8,1	-- --	44,5 +29,0
N ₂	p.-o.	39,0	41,3	40,1	42,8 + 8,7	41,8 + 4,2	40,7 + 1,4	50,0 +24,0
	t.-o.	44,2	40,1	42,1	42,5 + 0,9	41,8 - 0,7	52,7 +25,2	49,7 +18,0
P ₃	p.-o.	56,2	47,7	51,9	50,7 - 2,3	46,5 -10,4	48,2 - 7,1	57,5 +10,0
	t.-o.	56,2	47,5	51,8	48,7 - 6,0	46,5 -10,3	48,0 - 7,3	57,2 +10,0
N ₃	p.-o.	73,0	57,0	65,0	74,6 +14,8	59,8 - 8,0	70,5 + 8,5	67,7 + 4,0
	t.-o.	70,0	60,7	65,3	58,6 -10,3	59,0 - 9,7	72,5 -10,9	67,5 + 3,0
P ₄	p.-o.	81,2	66,0	73,8	83,5 +13,4	64,3 -12,6	79,8 + 8,4	80,0 + 8,0
	t.-o.	76,0	74,6	75,3	67,5 -10,4	64,2 -14,7	79,7 + 5,9	81,2 + 7,0
N ₄	p.-o.	84,7	68,5	76,6	87,0 +13,6	70,8 - 7,6	85,2 +11,3	-- --
	t.-o.	82,3	--	82,3	74,3 - 9,7	70,2 -14,7	-- --	-- --
EEG-Muster								
Frequenz		6/sec	3-5/sec ß	3-6/sec, ß		6/sec	6/sec	3-5/sec
Amplitude		> 75 µV	75 µV	75 µV		> 75 µV	< 50 µV	50 µV
Spannungs- diff.re/li		Ø	Ø	Ø		Ø	Ø	li>re
Gruppen		Ø	Ø	Ø		Ø	Ø	Ø
Spindeln		+	Ø	+		+	+	Ø
klini - sches Ver- halten		unauf- fällig	=	=		=	=	Tier er- scheint apathisch

Kaninchen 12 (Neuroleptika-Gruppe)

Die Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen große Schwankungen. Im Vergleich zum Leer-Mittelwert kann für P_1 , N_1 und P_2 eine generelle Verlängerung der Latenzen beobachtet werden, die besonders nach sechswöchiger Applikation von Haloperidol auftritt. Für P_2 beispielsweise beträgt die Latenzzunahme zu diesem Zeitpunkt 29 %. Die späteren Spitzen zeigen neben Latenzverlängerungen auch Latenzabnahmen, die jedoch für N_2 nur einmal auftritt und auch nur 0,7 % beträgt, während für P_4 beispielsweise eine Woche nach den Injektionen eine Verkürzung von 15 % zu beobachten ist. N_4 ist nicht immer zu registrieren.

Im EEG herrscht ein Grundrhythmus von 6/sec mit gelegentlichem Auftreten von β -Frequenzen und Spindelbildungen. Die mittlere Amplitude liegt bei 70 μ V, nach den sechswöchigen Injektionen tritt eine Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion rechts auf.

Das Verhalten des Tieres war im allgemeinen unauffällig. Nach sechswöchiger Behandlungszeit machte es einen apathischen Eindruck.

Zusammenfassend konnten nach Haloperidol-Injektionen sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen der Latenzen beobachtet werden, wobei die Verlängerungen überwiegen. Nach dem Wilcoxon-Testverfahren kam es jedoch zu keinen signifikanten Veränderungen der Latenzen nach einer drei- bzw. sechswöchigen Haloperidol-Behandlungszeit. Das traf für die Latenzen jeder einzelnen Spitze des VEP zu. Das gleiche Ergebnis zeigte auch der Vergleich der Paardifferenzen zwischen den Leer-Mittelwerten zu den Mittelwerten über die gesamte Versuchszeit ($\bar{x} = (x_{24h} + x_{1w} + x_{3w} + x_{6w}) : 4$).

Ein Unterschied in den Latenzveränderungen nach Haloperidol-Injektionen zwischen der primären und sekundären Reizantwort des VEP konnte nicht festgestellt werden.

Eine Verkürzung der Latenzen nach Absetzen der Haloperidol-medikation im Sinne eines Rebound-Phänomens konnte nur in einem Fall (Kaninchen 8, Tabelle 9) beobachtet werden, wobei nicht außer Acht gelassen werden darf, daß während der Injektionsphase genauso häufig Latenzverlängerungen wie -verkürzungen registriert werden mußten.

4. Verlaufsprotokolle der Thymoleptika-Gruppe

In den Verlaufsprotokollen und Tabellen für jedes Tier der Thymoleptika-Gruppe (Kaninchen 13 bis 24) wurden neben den Spitzenlatenzen die relativen Abweichungen für jeden Meßzeitpunkt der Injektionsphase von Mittelwert während der Leerphase über einen Versuchszeitraum von sechs Wochen erfaßt.

Die Gruppe wurde unterteilt in:

- a) Kaninchen 13 bis 21 mit dreiwöchiger Amitriptylin-
behandlung
und
- b) Kaninchen 21 bis 24 mit sechswöchiger Behandlung.

Das EEG wurde nach erwähnter Methode ausgewertet.

Legende zu Tabelle 14

Latenzen der Spitzen P_1 , N_1 , P_2 , N_2 , P_3 , N_3 , P_4 und N_4
in msec über einen Versuchszeitraum von sechs Wochen
für die T h y m o l e p t i k a - G r u p p e :

- 1) Leerphase: 1. Leerwert (1.L.) und 2. Leerwert (2.L.)
 $\bar{x}$: Mittelwert aus beiden Leerwerten als Bezugspunkt
für die relativen Abweichungen für jeden Meßzeitpunkt
der Injektionsphase von der Leerphase.
- 2) Injektionsphase: Latenzen in msec mit relativen Ab-
weichungen in Prozent für die jeweiligen Meßzeitpunk-
te nach 24 Stunden, einer Woche und drei Wochen.
- 3) Nachphase: Latenzen in msec und relative Abweichungen
in Prozent nach einem Medikamenten-freien Intervall
von drei Wochen.

Das zu entsprechenden Zeiten aufgezeichnete EEG wurde nach
Frequenz, Amplitude, Spannungsdifferenzen zwischen rechter
und linker Seite und Auftreten von spannungsaktivierten Grup-
pen und Spindelbildungen aufgeschlüsselt.

Grobe Auffälligkeiten im Verhalten der Tiere wurden jeweils
vermerkt.

Tabelle 14

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 13 (dreiwöchige Behandlungszeit)

Artze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
p.-o.	25,0	25,0	25,0	22,8 - 8,8	27,0 + 8,0	23,5 - 6,0	24,1 - 3,6
t.-o.	23,5	24,0	23,7	21,8 - 8,2	25,3 + 6,5	23,0 - 3,2	23,8 - 0,2
p.-o.	32,5	32,8	32,6	31,0 - 5,0	34,5 + 5,7	31,7 - 2,9	31,2 - 4,4
t.-o.	30,0	30,8	30,4	27,7 - 8,1	33,2 + 10,1	31,0 + 2,8	29,2 - 3,1
p.-o.	45,2	43,0	44,1	44,7 + 1,4	44,2 + 0,2	42,8 + 2,9	36,6 - 17,0
t.-o.	43,0	40,8	41,9	44,7 + 7,7	43,5 + 3,8	43,2 + 3,1	35,7 - 14,8
p.-o.	55,0	51,0	53,0	54,5 + 2,8	54,5 + 2,8	53,5 + 0,9	41,5 - 21,7
t.-o.	52,0	48,8	50,4	52,0 + 3,2	54,0 + 7,1	53,7 + 6,5	40,0 - 20,6
p.-o.	61,0	57,7	59,3	50,0 - 0,6	62,2 + 4,4	59,2 - 0,1	48,7 - 17,9
t.-o.	58,0	56,8	57,4	58,5 + 1,7	59,2 + 3,1	59,0 + 2,2	48,1 - 16,2
p.-o.	66,2	64,0	65,1	62,5 - 4,0	66,5 + 2,1	64,0 - 1,7	61,4 - 5,7
t.-o.	64,7	64,1	64,4	63,0 - 2,2	64,5 + 0,1	64,0 - 0,6	61,4 - 4,6
p.-o.	75,5	78,6	77,0	68,0 - 11,7	80,2 + 4,1	72,2 - 6,3	66,4 - 13,8
t.-o.	75,2	77,6	76,4	67,2 - 12,0	78,0 + 2,1	71,3 - 6,7	65,7 - 14,0
p.-o.	--	--	--	73,2 --	-- --	-- --	73,1 --
t.-o.	87,5	--	87,5	73,5 - 16,0	-- --	-- --	73,1 - 16,4
GG-Muster							
Frequenz	3-5/sec	4-5/sec	2-5/sec		3-6/sec	3-5/sec	6/sec
Amplitude	100 μ V	100 μ V	< 100 μ V		> 100 μ V	> 100 μ V	> 100 μ V
Spannungs- diff.re/li	li>re?	li>re?	Ø		Ø	re>li?	Ø
Gruppen	Ø	5/sec	Ø		Ø	Ø	6/sec
Bindeln	+	+	+		+	+	+
Mini - ches Ver- halten	unauf- fällig	=	=		=	=	=

Kaninchen 13 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP nach täglichen Amitriptylin -Injektionen weisen im Vergleich zum Leer-Mittelwert sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen auf.

24 Stunden nach der ersten Injektion kommt es für P_1 und N_1 zur Verkürzung der Latenzen, die bis zu 9 % beträgt, für P_2 und N_2 dagegen zu einer Verlängerung, während die darauffolgenden Spitzen wiederum eine Latenzabnahme aufweisen. Nach einer Woche tritt für alle Spitzen generell eine Latenzzunahme auf, die für N_1 beispielsweise mit 10% am größten ist.

Drei Wochen nach den Injektionen verhalten sich die Latenzen wie 24 Stunden nach der ersten Injektion, jedoch liegen die Veränderungen bei weit niedrigeren Werten. Nach sechs Wochen kann eine generelle Latenzverkürzung registriert werden, die z.B. für N_2 20,6 % beträgt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Latenzveränderungen der primären und sekundären Reizantwort besteht nicht.

N_4 war nicht immer vorhanden.

Das EEG mit einem Grundrhythmus von 5/sec und einer mittleren Amplitude von 100 μ V weist bei der ersten Kontrolle eine fragliche Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion rechts auf, die 24 Stunden nach der ersten Injektion nicht mehr registriert werden kann. Dagegen tritt drei Wochen danach eine Spannungsreduktion links auf. Zusätzlich kommt es zu Spindelbildungen und zum Auftreten von amplitudenhohen Gruppen von 5/sec.

Das Verhalten des Tieres war während der gesamten Versuchszeit unauffällig.

Tabelle 15

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 14 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Titze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
p.-o.	19,8	22,2	21,0	20,3 - 3,3	19,8 - 5,7	19,0 - 9,5	19,8 - 5,7
t.-o.	18,5	19,8	19,1	18,8 - 1,8	18,5 - 3,4	18,0 - 6,0	18,6 - 2,9
p.-o.	25,5	29,0	27,2	27,2 0	25,5 - 6,4	25,0 - 8,3	25,9 - 5,0
t.-o.	23,2	26,2	24,7	24,5 - 0,8	24,0 - 2,8	23,2 - 6,1	23,5 - 5,0
p.-o.	31,5	35,3	33,4	33,0 - 1,2	30,6 - 8,4	29,7 -11,1	31,6 - 5,4
t.-o.	31,0	34,5	32,7	32,7 0	31,2 - 4,4	30,0 - 8,1	31,6 - 3,2
p.-o.	37,5	40,0	38,7	38,0 - 1,9	35,8 - 7,6	34,5 -10,9	36,0 - 7,1
t.-o.	34,7	38,2	36,4	36,2 - 0,6	35,2 - 3,5	34,0 - 6,8	35,0 - 4,0
p.-o.	40,5	43,0	41,7	41,7 0	40,2 - 3,7	37,7 -10,8	38,5 - 7,9
t.-o.	40,0	42,8	41,4	40,2 - 2,8	40,5 - 2,2	38,2 - 7,7	38,1 - 7,7
p.-o.	44,0	48,0	46,0	45,5 - 1,1	44,2 - 3,9	41,2 -10,4	43,5 - 5,4
t.-o.	43,0	47,5	45,2	46,7 + 3,3	50,7 +12,2	41,7 - 7,7	43,5 - 3,8
p.-o.	53,7	56,5	55,1	53,5 - 2,9	52,0 - 5,7	52,7 - 4,3	52,5 - 4,7
t.-o.	52,7	52,5	52,6	57,0 + 8,3	62,6 +18,9	49,0 - 6,9	53,4 + 1,5
p.-o.	63,0	63,2	63,1	68,0 + 7,8	59,8 - 5,2	62,0 - 1,7	57,7 - 8,5
t.-o.	57,0	60,2	58,8	68,7 +17,3	68,3 +16,5	57,5 - 1,9	62,2 + 6,1
EEG-Muster							
Frequenz	5/sec	2-6/sec	3-6/sec		3-6/sec, β	3-5/sec	3-5/sec, β
Amplitude	100 μ V	100 μ V	100 μ V		> 100 μ V	100 μ V	> 100 μ V
Spannungs- diff.re/li	li>re?	li>re	re>li?		re>li?	li>re?	li>re
Gruppen	$\emptyset$	6/sec	6/sec		6/sec	5/sec	5/sec
Spindeln	+	+	+		+	+	+
klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=		=	=	=

Kaninchen 14 (Thymoleptika-Gruppe)

Auffallend bei der Durchsicht der Tabelle über die Latenzen der einzelnen Spitzen ist, daß sie im allgemeinen weit unter den üblichen Werten liegen. Bei diesem Tier handelt es sich um einen Albino.

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen während der Injektionsphase im Vergleich zum Leer-Mittelwert bis auf wenige Ausnahmen Verkürzungen. Latenzzunahmen kommen nur vereinzelt bei N_3 , P_4 und N_4 vor. Die größten Verkürzungen treten drei Wochen nach den Injektionen auf; beispielsweise kommt es für P_2 zu einer 11 %igen Latenzabnahme.

Es besteht keine wesentliche Differenz zwischen den Latenzveränderungen der primären und sekundären Reizantwort außer, daß während der frühen Phase ausschließlich Latenzabnahmen auftreten, während es bei den späteren Spitzen gelegentlich auch zu Verlängerungen kommt. Nach sechs Wochen konnten keine Latenzzunahmen mehr beobachtet werden.

Das EEG weist einen Grundrhythmus von 5/sec auf mit einigen β -Wellen, spannungsaktivierten Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen. Die mittlere Amplitude liegt bei 100 μ V. Es besteht eine inkonstante Spannungsreduktion rechts.

Das Verhalten des Tieres war während der ganzen Zeit unauffällig.

Tabelle 16

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 15 (dreiwöchige Behandlungsdauer)

Legende siehe S.42

tze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std.		1 Woche		3 Wochen		6 Wochen	
				msec	%	msec	%	msec	%	msec	%
p.-o.	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
t.-o.	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
p.-o.	28,5	30,0	29,2	27,3 - 6,7		26,5 - 9,4		24,8 -15,2		26,8 - 8,4	
t.-o.	28,7	29,5	29,1	27,8 - 4,5		27,7 - 4,8		24,2 -16,8		28,3 - 2,7	
p.-o.	32,8	33,5	33,1	32,7 - 1,3		32,7 - 1,3		29,0 -12,5		--	--
t.-o.	34,2	34,0	34,1	31,5 - 7,6		33,7 - 1,2		28,8 -15,5		33,0 - 3,2	
p.-o.	38,2	38,5	38,3	38,2 - 0,3		36,0 - 6,2		32,5 -15,3		--	--
t.-o.	42,0	39,0	40,5	36,0 -11,1		--	--	33,5 -17,3		37,5 - 7,4	
p.-o.	46,0	46,2	46,1	41,5 -10,0		42,7 - 7,4		43,0 - 6,7		49,7 + 7,8	
t.-o.	46,5	46,7	46,6	46,0 + 1,0		--	--	41,7 -10,2		52,8 +13,5	
p.-o.	54,0	53,8	53,9	48,8 - 9,5		49,5 - 8,1		54,0 + 0,2		--	--
t.-o.	49,3	--	49,3	51,7 + 4,8		45,0 - 8,7		51,7 + 4,8		--	--
p.-o.	--	66,0	66,0	--	--	62,0 - 6,1		--	--	--	--
t.-o.	--	--	--	--	--	--	--	59,7	--	--	--
p.-o.	--	--	--	71,2	--	73,5	--	--	--	--	--
t.-o.	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

G-Muster						
sequenz	2-5/sec	3-5/sec	5/sec	2-5/sec	2-6/sec	2-6/sec
plitude	> 100 μ V	> 100 μ V	75 μ V	> 100 μ V	> 75 μ V	> 50 μ V
annungs- ff.re/li	re>li	re>li	re>li	re>li	li>re	li>re
uppen	Ø	5/sec	Ø	5/sec	6/sec	6/sec
ndeln	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+
ni - es Ver- ten	unauf- fällig	=	Tier wirkt ge- dämpft,eitriges Sekret re.temporal	Tier ist aggressiv	unauf - fällig	=

Kaninchen 15 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP nach täglicher Amitriptylin-Injektion weisen gegenüber dem Leer-Mittelwert häufiger Verkürzungen auf als Verlängerungen. Die Latenzabnahme ist im allgemeinen nach drei Wochen am größten und beträgt beispielsweise für N_2 17%. Nach sechs Wochen tritt außer für P_3 keine Latenzzunahme auf. Die späteren Spitzen konnten relativ selten registriert werden, so daß über Unterschiede der Veränderungen zwischen der primären und sekundären Reizantwort des VEP keine Aussage gemacht werden kann. Auffallend ist, daß auch P_1 nie registriert werden konnte.

Im EEG, das eine Grundfrequenz um 5/sec und eine mittlere Amplitude um 100 μ V aufweist, zeigt sich eine Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion links, die drei Wochen nach den Injektionen jedoch nach rechts überwechselt. Zusätzlich treten spannungsaktivierte Gruppe von 6/sec und gelegentlich Spindelbildungen auf.

Das Verhalten des Tieres war anfangs unauffällig, 24 Stunden nach der ersten Injektion wirkte das Kaninchen gedämpft; rechts temporal zeigte sich eitriges Sekret. Im Verlauf der Versuchsreihe besserte sich der Zustand jedoch.

Tabelle 17

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 16 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Spitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
p.-o.	27,5	27,2	23,1	26,0 - 4,9	26,8 - 2,0	24,7 - 9,7	27,8 + 1,6
t.-o.	25,0	25,3	25,1	25,7 + 2,2	24,3 - 3,4	23,0 - 8,5	25,3 + 0,6
p.-o.	34,1	34,0	34,0	32,8 - 3,7	33,1 - 2,8	32,5 - 4,5	35,2 + 3,4
t.-o.	32,4	32,8	32,6	32,5 - 0,3	32,3 - 0,9	31,0 - 4,9	32,5 - 0,3
p.-o.	42,1	43,3	42,7	40,5 - 5,1	42,8 + 0,2	42,5 - 0,5	37,5 -12,2
t.-o.	41,7	42,2	41,9	37,8 - 9,9	41,8 - 0,3	41,5 - 1,1	38,3 - 8,7
p.-o.	54,2	51,3	52,7	45,8 -13,2	54,1 + 2,5	51,0 - 3,4	42,3 -19,8
t.-o.	51,4	52,5	51,9	46,2 -11,1	50,9 - 2,0	51,2 - 1,3	42,0 -19,1
p.-o.	62,4	76,2	69,3	50,7 -26,8	-- --	60,5 -12,7	53,5 -22,8
t.-o.	66,2	62,2	64,2	61,3 - 4,5	61,9 - 3,6	64,2 0	50,2 -21,8
p.-o.	59,5	82,7	71,1	62,7 -11,8	-- --	65,0 - 8,6	75,7 + 6,5
t.-o.	74,6	70,8	72,7	67,2 - 7,6	67,8 - 6,7	69,0 - 5,1	61,8 -15,0
p.-o.	69,0	95,0	82,0	68,0 -17,1	-- --	71,2 -13,1	75,2 - 8,5
t.-o.	83,2	81,5	82,3	75,2 - 8,7	79,6 - 3,4	72,5 -12,0	67,0 -18,7
p.-o.	--	--	--	79,7 --	86,3 --	74,2 --	-- --
t.-o.	92,5	87,7	90,1	75,7 -16,0	84,0 - 6,8	80,2 -10,9	73,5 -18,4

EG-Muster

Requenz	2-6/sec β	2-6/sec	3-6/sec	3-6/sec	4-6/sec, β	3-5/sec
Amplitude	>100 μV	>100 μV	> 100 μV	50 μV	> 50 μV	> 50 μV
Spannungs- diff.re/li	$\emptyset$	li>re?	$\emptyset$	li> re	li>re?	li>re ?
Gruppen	$\emptyset$	6/sec	6/sec	6/sec	$\emptyset$	5/sec
Spindeln	$\emptyset$	+	+	+	+	+
lini - ches Ver- halten	unauf- fällig	-	=	=	=	=

Kaninchen 16 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP im Vergleich zum Leer-Mittelwert weisen während der Injektionsphase bis auf wenige Ausnahmen Verkürzungen auf. Die Verkürzungen sind im allgemeinen für die sekundäre Reizantwort des VEP etwas größer als für die primäre. So ist die Latenzabnahme nach 24 Stunden beispielsweise für P_3 26,8%, während P_1 nur eine Verkürzung bis zu 10% aufweist. Für P_1 ist die Verkürzung nach drei Wochen am größten, während für die späteren Spitzen die stärkste Abnahme nach 24 Stunden zu beobachten ist. Eine Latenzzunahme nach sechs Wochen tritt nur bei den ersten beiden Spitzen auf.

Im EEG findet sich, bei einer Grundfrequenz um 6/sec mit eingestreuten β -Wellen, bei der zweiten Kontrolle eine fragliche Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion rechts. Im späteren Verlauf tritt dieser Befund regelmäßig auf. Zusätzlich kommen amplitudenhohe Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen vor, die mittlere Amplitude liegt bei 100 μ V.

Das Verhalten des Tieres war während der ganzen Zeit unauffällig.

Tabelle 18

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 17 (einwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Spitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
1 p.-o.	26,4	29,0	27,7	24,8 - 10,5	-- --		
1 t.-o.	25,9	--	25,9	24,3 - 6,2	-- --		
2 p.-o.	33,3	35,4	34,3	31,2 - 9,0	32,5 - 5,4		
2 t.-o.	32,1	33,0	32,5	30,7 - 5,5	32,5 0		
3 p.-o.	43,4	45,1	44,2	41,2 - 6,9	43,2 - 2,4		
3 t.-o.	43,8	44,7	44,2	43,7 - 1,2	43,5 - 1,7		
4 p.-o.	53,6	54,9	54,2	50,2 - 7,4	55,2 + 1,8		
4 t.-o.	52,4	53,6	53,0	51,7 - 2,4	55,2 + 4,1		
5 p.-o.	77,4	76,0	76,7	75,7 - 1,3	76,0 - 0,9		
5 t.-o.	72,6	76,2	74,4	74,7 + 0,4	76,5 + 2,8		
6 p.-o.	--	--	--	-- --	-- --		
6 t.-o.	--	--	--	-- --	-- --		
7 p.-o.	--	--	--	-- --	-- --		
7 t.-o.	--	--	--	-- --	-- --		
8 p.-o.	--	--	--	-- --	-- --		
8 t.-o.	--	--	--	-- --	-- --		
EEG-Muster							
Frequenz	4-6/sec, β	3-6/sec	3-6/sec, β	1-5/sec			
Amplitude	75 μ V	> 75 μ V	75 μ V	75 μ V			
Spannungs- diff. re/li	li > re	li > re	li > re ?	re > li!			
Gruppen	6/sec	6/sec	6/sec	5/sec			
Spindeln	$\emptyset$	+	$\emptyset$	$\emptyset$			
klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=			

Kaninchen 17 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen während der Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase zeigen für die einzelnen Spitzen des VEP sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen. Für P_1 , die nicht immer registriert werden konnte, beträgt die Latenzabnahme beispielsweise 24 Stunden nach der ersten Injektion 11,5%. N_2 zeigt eine Woche nach den Injektionen eine Verlängerung bis zu 4%, bei P_3 kommt es in der temporal-okzipitalen Ableitung während der gesamten Injektionsphase zu Latenzzunahmen. Die späteren Spitzen konnten nie beobachtet werden.

Das EEG hat eine Grundfrequenz von 6/sec mit zeitweise eingestreuten β -Wellen. Es zeigt sich eine wechselnde Seitendifferenz mit einer anfänglichen Spannungsreduktion rechts und amplitudenhohen Gruppen von 6/sec.

Das Verhalten des Tieres war unauffällig, jedoch starb es etwa 18 Tage nach der Elektrodenimplantation, ohne daß klinisch ein Anhalt dafür bestand.

Tabelle 19

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 18 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Spitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %	
1	p.-o.	28,7	29,7	29,2	26,3 - 9,9	24,7 -15,4	24,9 -14,7	28,0 - 2,7
	t.-o.	27,3	27,5	27,4	25,0 - 8,8	25,3 - 7,7	23,4 -14,6	27,0 - 1,5
1	p.-o.	35,3	35,5	35,4	31,3 -11,6	31,8 -10,2	30,8 -13,0	32,0 - 9,6
	t.-o.	35,3	35,3	35,3	31,6 -10,5	31,7 -10,2	30,1 -14,7	31,3 -11,3
2	p.-o.	45,0	44,5	44,7	36,6 -18,2	40,2 -10,2	35,2 -21,3	34,5 -22,9
	t.-o.	44,8	49,6	47,2	37,4 -16,3	37,3 -16,5	35,4 -20,8	35,7 -20,1
2	p.-o.	52,8	53,0	52,9	42,4 -19,8	49,2 - 7,0	41,2 -22,1	41,2 -22,1
	t.-o.	52,2	52,7	52,4	41,0 -21,8	49,5 - 5,6	40,5 -22,8	41,5 -20,9
3	p.-o.	--	67,7	67,7	49,0 -27,6	-- --	46,2 -31,6	47,0 -30,6
	t.-o.	--	67,0	67,0	48,5 -27,6	-- --	46,0 -31,3	46,8 -30,1
3	p.-o.	--	--	--	57,4 --	-- --	60,0 --	-- --
	t.-o.	--	--	--	56,7 --	-- --	59,0 --	61,0 --
4	p.-o.	--	--	--	60,5 --	74,8 --	71,6 --	68,8 --
	t.-o.	--	--	--	60,5 --	75,5 --	74,9 --	65,0 --
4	p.-o.	--	--	--	67,2 --	-- --	-- --	-- --
	t.-o.	--	--	--	66,0 --	-- --	-- --	69,3 --
EEG-Muster								
Frequenz	3-6/sec	2-6/sec	3-6/sec, β		3-6/sec	3-6/sec	3-5/sec, β	
Amplitude	75 μ V	< 75 μ V	75 μ V		75 μ V	75 μ V	> 50 μ V	
Spannungs- diff.re/li	li>re	li>re	li>re?		re>li?	re>li?	re>li	
Gruppen	6/sec	6/sec	6/sec		6/sec	6/sec	5/sec	
Spindeln	Ø	+	+		+	+	+	
klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=		=	=	=	

Kaninchen 18 (Thymoleptika-Gruppe)

Nach täglichen Amitriptylin-Injektionen kommt es während der gesamten Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase zu Latenzverkürzungen der einzelnen Spitzen des VEP.

Im allgemeinen tritt die größte Latenzabnahme drei Wochen nach den Injektionen auf; für N_1 beispielsweise beträgt sie zu diesem Zeitpunkt bis zu 15%, während die Latenzverkürzung für P_3 doppelt so hohe Werte zeigt. Über die Unterschiede in den Latenzveränderungen zwischen der primären und sekundären Reizantwort kann keine Aussage gemacht werden, da die späten Spitzen sehr selten registriert werden konnten.

Das EEG hat eine Grundfrequenz um 6/sec mit zeitweise eingestreuten β -Wellen. Die mittlere Amplitude liegt bei 75 μ V. Es treten spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen auf. Während der gesamten Versuchszeit besteht eine Seitendifferenz mit einer anfänglichen Spannungsreduktion rechts, die dann jedoch nach links wechselt.

Das Verhalten des Tieres zeigte keine Auffälligkeiten.

Tabelle 20

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 19 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Probe	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
p.-o.	27,2	24,5	25,8	22,0 -14,9	25,0 - 3,1	-- --	
t.-o.	26,5	22,7	24,8	22,5 - 8,5	23,0 - 6,5	-- --	
p.-o.	34,2	31,5	32,8	30,2 - 8,1	33,0 + 0,5	32,2 - 2,0	
t.-o.	33,0	30,7	31,8	30,5 - 4,2	30,8 - 3,3	30,5 - 4,2	
p.-o.	42,0	39,3	40,8	37,8 - 7,0	42,5 + 4,5	40,7 - 0,9	
t.-o.	42,7	40,7	41,7	37,0 -11,3	41,5 - 0,5	40,3 - 3,4	
p.-o.	53,2	47,8	50,5	48,3 - 4,4	49,7 - 1,5	48,7 - 3,6	
t.-o.	51,8	47,0	49,4	42,5 -14,0	48,0 - 2,8	47,7 - 3,4	
p.-o.	57,0	58,0	57,5	55,5 - 3,5	-- --	-- --	
t.-o.	--	56,5	56,5	43,7 -22,6	56,5 0	-- --	
p.-o.	62,0	64,5	63,2	64,3 + 1,7	-- --	-- --	
t.-o.	--	64,2	64,2	49,7 -22,6	61,2 - 4,7	-- --	
p.-o.	77,3	72,2	74,7	73,2 - 2,0	-- --	-- --	
t.-o.	--	74,2	74,2	67,0 - 9,7	74,0 - 0,2	-- --	
p.-o.	--	--	--	-- --	-- --	-- --	
t.-o.	--	--	--	-- --	-- --	-- --	

EC-Muster

Frequenz	3-6/sec	2-6/sec	3-7/sec, β	3-5/sec	3-5/sec	
Amplitude	75 μV	< 50 μV	75 μV	75 μV	50 μV	
Spannungs- diff.re/li	li>re	li>re	li>re?	re>li ?	re>li?	
Gruppen	6/sec	6/sec	6/sec	5/sec	5/sec	
Spindel- in	$\emptyset$	+	+	$\emptyset$	$\emptyset$	
lini- ches Ver- halten	unauf- fällig	=	re.Hinterpfote wird nicht mit- bewegt	=	=	

Kaninchen 19 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP während der Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase zeigen häufiger Verkürzungen als Verlängerungen. Die größte Latenzabnahme findet sich 24 Stunden nach der ersten Injektion. Die Verkürzung von P_1 beträgt bis zu 15%, während es bei P_3 beispielsweise zu einer Latenzabnahme von 23% kommt. Die späteren Spitzen, aber auch P_1 , konnten drei Wochen nach den Injektionen nicht dargestellt werden. N_4 wurde nie registriert.

Das EEG hat eine Grundfrequenz von 5/sec mit zeitweise eingestreuten β -Wellen. Die mittlere Amplitude liegt bei 75 μ V. Bei der ersten Kontrolle besteht eine Spannungsreduktion rechts, die eine Woche nach den Injektionen links zu beobachten ist. Zusätzlich treten amplitudenhohe Gruppen von 6/sec und Spindelbildungen auf.

Das Verhalten des Tieres zeigte anfänglich keine Auffälligkeiten; 24 Stunden nach der ersten Injektion kam es an der rechten Hinterpfote vorübergehend zu einer leichten Parese.

Tabelle 21

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 20 (einwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Stitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std.		1 Woche		3 Wochen		6 Wochen	
				msec	%	msec	%	msec	%	msec	%
p.-o.	--	--	--	--	--	--	--				
t.-o.	--	--	--	--	--	--	--				
p.-o.	28,7	27,5	28,0	25,9	-13,9	28,0	0				
t.-o.	28,5	27,5	28,0	25,2	-11,4	28,5	+ 1,7				
p.-o.	38,3	37,0	37,8	31,7	-18,1	37,0	- 2,1				
t.-o.	37,2	35,2	36,2	31,2	-13,8	37,5	+ 3,6				
p.-o.	45,2	44,8	45,0	37,5	-18,9	48,2	+ 7,1				
t.-o.	44,7	42,3	43,5	37,5	-13,8	47,7	+ 9,6				
p.-o.	51,2	52,5	51,8	55,3	+ 6,8	--	--				
t.-o.	58,3	52,5	55,5	53,6	- 3,5	--	--				
p.-o.	59,2	--	59,2	75,3	+27,2	--	--				
t.-o.	63,7	--	63,7	63,5	- 0,3	--	--				
p.-o.	66,5	--	66,5	75,5	+13,5	--	--				
t.-o.	67,0	--	67,0	77,7	+16,0	--	--				
p.-o.	70,0	--	--	--	--	--	--				
t.-o.	69,5	--	69,5	83,2	+19,8	--	--				

EG-Muster

Requenz	3-6/sec	4-6/sec, β	4-8/sec, β	3-5/sec		
Amplitude	75 μ V	75 μ V	75 μ V	75 μ V		
Spannungs- diff.re/li	li>re	li>re	li>re?	li>re!		
Gruppen	6/sec	6/sec	6/sec	5/sec		
Spindeln	Ø	Ø	Ø	Ø		
Mini - ches Ver- halten	unauf- fällig	--	=	massive Abwehr, sei- tengl.Bewegungen, ei- triges Sekret re.temp- oral		

Kaninchen 20 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen während der Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase neben Verkürzungen auch Verlängerungen. Die Verkürzungen sind häufiger bei den frühen Spitzen zu beobachten als bei den späteren, wobei die späteren im allgemeinen wieder relativ selten registriert werden konnten. Die größte Latenzabnahme besteht 24 Stunden nach der ersten Injektion und beträgt beispielsweise für P_2 18%. Bei den späteren Spitzen kommt es zu diesem Zeitpunkt eher zu Verlängerungen, die für N_3 Werte bis 27% erreicht.

Das EEG weist eine Grundfrequenz um 6/sec auf mit zeitweise eingestreuten β -Wellen. Es besteht schon bei der ersten Kontrolle eine sichere Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion rechts, die während der Versuchszeit zunimmt. Zusätzlich treten amplitudenhohe Gruppen von 6/sec auf, die mittlere Amplitude liegt bei 75 μ V.

Das Verhalten des Tieres war anfänglich unauffällig, zeigte eine Woche nach den Injektionen jedoch massive Abwehr bei seitengleichen Bewegungen. Rechts temporal an der Elektrode bestand eine ausgedehnte bakterielle Infektion. Kurz darauf starb das Tier.

Tabelle 22
Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 21 (dreiwöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Stitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
p.-o.	26,8	25,3	26,0	20,3 -21,9	22,5 -13,6	26,2 + 0,6	
t.-o.	25,0	24,8	24,9	19,8 -20,5	21,5 -13,6	23,5 - 5,6	
p.-o.	34,2	30,2	32,3	27,8 -13,6	30,3 - 5,9	32,2 0	
t.-o.	31,5	31,5	31,5	27,5 -12,7	29,2 - 7,3	30,7 - 2,5	
p.-o.	43,3	40,0	41,8	32,2 -22,7	37,8 - 9,2	38,7 - 7,1	
t.-o.	42,3	39,7	41,0	44,0 + 7,3	38,0 - 7,3	39,0 - 4,9	
p.-o.	53,5	50,2	51,8	49,0 - 5,5	45,5 -12,2	43,5 -16,1	
t.-o.	49,0	46,8	47,9	47,8 - 0,2	45,8 - 4,4	52,3 + 9,2	
p.-o.	65,7	58,5	62,1	55,2 -11,1	55,2 -11,1	58,3 - 6,1	
t.-o.	62,7	57,5	60,1	56,7 - 5,6	56,5 - 5,9	58,7 - 2,3	
p.-o.	72,2	76,7	74,4	59,0 -20,9	65,3 -12,2	66,5 -10,8	
t.-o.	74,5	71,0	72,7	64,7 -11,0	64,2 -11,7	66,2 - 8,9	
p.-o.	82,2	82,0	82,1	67,3 -18,0	70,5 -14,1	78,5 - 4,4	
t.-o.	86,0	80,2	83,1	72,2 -13,1	71,3 -14,2	75,8 - 8,8	
p.-o.	--	88,0	88,0	76,5 -13,1	-- --	87,5 - 0,5	
t.-o.	--	89,0	89,0	81,2 - 8,8	77,3 -13,1	85,8 - 3,6	

EG-Muster

frequenz	3-6/sec	2-6/sec	3-5/sec	3-6/sec	3-5/sec	
amplitude	75 μ V	100 μ V	75 μ V	75 μ V	> 75 μ V	
spannungs- diff.re/li	$\emptyset$	li>re	li>re	re>li?	re>li	
gruppen	6/sec	6/sec	5/sec	6/sec	$\emptyset$	
spindeln	$\emptyset$	$\emptyset$	+	$\emptyset$	+	
lini - ches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=	=	

Kaninchen 21 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen während der Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase bis auf wenige Ausnahmen Verkürzungen. Die Latenzabnahme ist im allgemeinen am größten 24 Stunden nach der ersten Injektion und beträgt für P_2 beispielsweise bis zu 23%, während die späteren Spitzen im allgemeinen etwas niedrigere Werte aufweisen. Für die späteren Zeitpunkte dagegen ist die Latenzabnahme für die sekundäre Reizantwort größer als für die primäre. N_4 konnte nicht immer registriert werden.

Im EEG herrscht ein Grundrhythmus von 6/sec, die mittlere Amplitude liegt bei 75 μ V, daneben treten spannungsaktivierte Gruppen von 6/sec auf, und zeitweise kommt es zu Spindelbildungen. Während der Versuchszeit kommt es zu wechselnden Spannungsdifferenzen.

Das Verhalten des Tieres war während der dreiwöchigen Injektionszeit unauffällig, jedoch starb es fünf Wochen nach der Elektrodenimplantation, ohne daß klinisch Anhalt dafür bestanden.

Tabelle 23

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 22 (sechswöchige Behandlungsdauer)

Legende siehe S.42

Titel	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
p.-o.	26,0	29,3	27,8	26,2 - 5,2	24,5 -11,4	23,0 -16,8	23,5 -15,0
t.-o.	26,0	27,8	26,9	24,0 -10,8	24,3 - 9,7	20,5 -23,8	22,3 -17,1
p.-o.	32,2	34,9	33,8	30,3 - 9,7	30,7 - 8,5	30,5 - 9,1	32,7 - 2,5
t.-o.	32,2	33,5	32,8	29,8 - 9,3	30,2 - 8,1	27,3 -16,9	28,3 -13,8
p.-o.	43,5	46,6	45,0	37,3 -17,2	38,3 -15,0	36,5 -19,0	36,5 -19,0
t.-o.	39,7	42,5	41,1	36,7 -10,7	37,7 - 8,3	34,3 -16,5	34,6 -15,8
p.-o.	54,3	53,4	53,8	42,7 -20,6	44,3 -17,7	40,8 -24,2	43,3 -19,6
t.-o.	48,3	49,7	49,0	41,0 -16,3	50,2 + 2,4	50,5 + 3,1	48,5 - 1,0
p.-o.	58,8	57,5	58,1	51,2 -11,9	51,5 -11,3	46,3 -20,3	57,3 -1,4
t.-o.	58,2	58,4	58,3	47,5 -18,5	55,5 - 4,8	59,7 + 2,4	57,7 - 1,0
p.-o.	64,7	63,2	63,9	56,8 -11,1	55,7 -12,8	52,2 -18,3	67,5 + 5,6
t.-o.	65,7	67,5	66,5	55,5 -16,7	61,0 - 8,4	64,3 - 3,4	65,5 - 1,6
p.-o.	77,8	75,2	76,5	65,0 -13,7	60,0 -21,6	59,0 -22,9	77,8 - 1,7
t.-o.	80,2	84,5	82,3	66,2 -19,6	77,0 - 6,5	71,0 -13,8	84,5 + 2,6
p.-o.	--	83,2	83,2	74,8 -10,1	74,6 -10,3	68,3 -21,4	-- --
t.-o.	89,5	84,2	86,8	75,7 -12,9	83,0 - 4,5	-- --	91,0 + 4,7

EG-Muster						
Frequenz	2-4/sec, ß	3-5/sec, ß	2-9/sec, ß	4-6/sec	4-5/sec	3-5/sec
Amplitude	100 µV	> 100 µV	< 150 µV	> 100 µV	75 µV	50 µV
Spannungs- diff.re/li	re>li?	re>li?	Ø	Ø	re>li	re>li?
Gruppen	4/sec	5/sec	6/sec	6/sec	5/sec	5/sec
Bindeln	+	+	+	+	+	+
klini- ches Ver- halten	unauf- fällig	=	aggressiv	Besserung	vermehrte Abwehr, aggress.	unauffällig

Kaninchen 22 (Thymoleptika-Gruppe)

Bis auf wenige Ausnahmen besteht während der Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase eine Verkürzung der Latenzen der einzelnen Spitzen des VEP. Für P_1 beispielsweise ist diese Latenzabnahme drei Wochen nach den täglichen Injektionen mit 24% am größten, für die sekundäre Reizantwort tritt die stärkste Verkürzung für einige Spitzen auch nach 24 Stunden auf. Sechs Wochen nach den Injektionen ist die Latenzabnahme für die sekundäre Reizantwort des VEP im allgemeinen etwas geringer im Vergleich zur primären.

Das EEG zeigt einen Grundrhythmus von 6/sec, mit zeitweise eingestreuten β -Frequenzen. Die mittlere Amplitude liegt um 100 μ V. Bei der ersten Kontrolle besteht eine fragliche Spannungsreduktion links, die an den folgenden Ableitetagen nicht mehr auftritt, jedoch drei Wochen nach den Injektionen wieder sichtbar wird. Zusätzlich kommt es immer zum Auftreten von amplitudenhohen Gruppen und Spindelbildungen.

Das Verhalten des Tieres war anfänglich normal. 24 Stunden nach der Injektion zeigte es jedoch vermehrt Abwehrbewegungen und Aggressivität. Gegen Ende der Versuchsreihe traten wieder Aggressivitäten auf.

Tabelle 24

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 23 (sechswöchige Behandlungsdauer)

Legende siehe S.42

Titze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
1 p.-o.	26,8	27,3	27,0	28,0 + 3,5	24,5 - 9,4	25,5 - 5,7	25,0 - 7,6
1 t.-o.	26,8	27,3	27,0	27,5 + 1,7	24,5 - 9,4	24,5 - 9,4	25,0 - 7,6
1 p.-o.	33,7	34,3	34,0	34,3 + 0,9	31,5 - 7,3	32,7 - 3,8	31,7 - 6,8
1 t.-o.	33,5	34,3	33,9	33,5 - 1,2	30,3 - 10,6	31,0 - 8,5	31,0 - 8,5
2 p.-o.	41,3	40,5	40,9	42,8 + 4,6	39,2 - 4,2	37,8 - 7,6	36,6 - 10,5
2 t.-o.	41,3	41,2	41,2	42,2 + 2,3	38,7 - 6,2	38,0 - 7,9	36,5 - 11,5
2 p.-o.	47,0	44,8	45,9	53,5 + 16,6	52,2 + 13,7	53,8 + 17,2	42,2 - 8,1
2 t.-o.	48,0	45,7	46,8	52,2 + 11,4	51,8 + 10,6	53,5 + 14,2	42,2 - 9,9
3 p.-o.	51,5	49,0	50,2	63,5 + 26,5	62,7 + 23,9	61,0 + 20,7	50,9 + 1,4
3 t.-o.	52,0	49,3	50,8	61,3 + 21,1	59,2 + 17,0	59,3 + 17,0	50,1 - 1,3
3 p.-o.	55,5	56,7	56,1	69,8 + 24,4	69,8 + 24,4	70,5 + 25,7	57,2 + 1,9
3 t.-o.	56,7	56,7	56,7	67,8 + 19,6	66,0 + 16,4	65,7 + 15,9	57,3 + 1,0
4 p.-o.	63,7	64,3	64,0	78,2 + 22,2	80,6 + 25,9	79,5 + 24,2	63,5 - 0,8
4 t.-o.	63,7	63,8	63,7	77,3 + 20,9	80,6 + 26,4	76,8 + 20,5	63,2 - 0,9
4 p.-o.	70,2	71,7	70,9	-- --	-- --	-- --	71,7 + 1,0
4 t.-o.	68,3	70,0	69,1	-- --	-- --	83,5 + 20,7	71,2 + 3,0

EEG-Muster

Frequenz	2-6/sec β	3-5/sec	3-6/sec, β	3-6/sec	2-5/sec, β	3-6/sec
Amplitude	75 μ V	100 μ V	100 μ V	75 μ V	75 μ V	75 μ V
Spannungs- diff. re/li	re>li	re>li	re>li	re>li?	re>li	re>li
Gruppen	6/sec	5/sec	6/sec	6/sec	5/sec	6/sec
Spindeln	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø
klini - sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=	=	=

Kaninchen 23 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEF zeigen während der sechsweekigen Antitryptilin-Injektionen im Vergleich zum Leer-Mittelwert sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen. Für die Spitzen P_1 , N_1 und P_2 kommt es 24 Stunden nach der ersten Injektion zu Verlängerungen bis zu etwa 5%, im weiteren Verlauf jedoch zu Verkürzungen der Latenzen, die für N_1 nach einer Woche beispielsweise bis zu 17% betragen. Für die darauffolgenden Spitzen kommt es im allgemeinen zu Latenzzunahmen bis auf die Ableitungen sechs Wochen nach den Injektionen. Die Verlängerungen betragen z.B. für P_2 nach einer Woche 27%. N_4 konnte nicht immer registriert werden.

Im EEG zeigt sich bei einer Grundfrequenz um 6 Sec mit Einschnürungen von δ -Wellen während der gesamten Versuchszeit eine Seitendifferenz mit einer Spannungsreduktion links. Zusätzlich treten amplitudenhohe Gruppen von 6 Sec auf, vereinzelt kommt es zu Spindelbildungen. Die mittlere Amplitude liegt bei 75 μV .

Das Verhalten des Tieres war während der gesamten Versuchszeit unauffällig.

Tabelle 25

Thymoleptika-Gruppe: Kaninchen 24 (sechswöchige Behandlungsdauer)
Legende siehe S.42

Spitze	1.L.	2.L.	$\bar{x}$	24 Std. msec %	1 Woche msec %	3 Wochen msec %	6 Wochen msec %
p.-o.	25,8	28,2	27,0	22,7 -15,9	24,8 - 8,1	26,5 - 1,8	25,0 - 7,4
t.-o.	23,3	26,5	24,9	21,3 -14,5	21,3 -14,5	23,0 - 7,6	25,3 - 1,0
p.-o.	34,5	34,8	34,6	31,2 - 9,8	35,0 - 1,0	35,3 + 1,9	32,3 - 6,8
t.-o.	30,5	33,0	31,7	28,2 -11,2	28,7 - 9,6	30,9 - 2,7	32,2 + 1,4
p.-o.	42,5	44,0	43,2	34,0 -21,4	46,0 + 6,4	43,0 - 0,6	45,2 + 4,0
t.-o.	42,8	44,2	43,5	34,7 -20,2	38,7 -11,0	42,4 - 2,5	44,5 - 2,3
p.-o.	51,0	53,0	52,0	37,7 -27,5	51,5 - 1,0	39,2 +13,9	-- --
t.-o.	49,8	50,7	50,2	37,0 -26,0	49,2 - 2,1	48,4 - 3,7	-- --
p.-o.	60,7	--	60,7	50,3 -17,1	56,5 - 6,9	71,7 +18,1	-- --
t.-o.	57,8	60,7	59,2	47,2 -20,3	56,7 - 4,2	54,7 - 7,6	-- --
p.-o.	66,5	--	66,5	62,5 - 6,0	62,8 - 5,6	78,2 +17,6	-- --
t.-o.	62,7	69,8	66,2	58,0 -12,4	62,7 - 5,3	62,7 - 5,3	-- --
p.-o.	--	--	--	-- --	-- --	37,2 --	-- --
t.-o.	74,0	79,2	76,6	-- --	67,0 -12,6	31,5 + 6,4	-- --
p.-o.	--	--	--	-- --	-- --	-- --	-- --
t.-o.	81,0	--	81,0	-- --	-- --	-- --	-- --

EEG-Muster						
Frequenz	2-4/sec	2-4/sec	3-5/sec, β	3-5/sec	3-6/sec	2-5/sec
Amplitude	> 75 μ V	75 μ V	> 75 μ V	75 μ V	50 μ V	> 50 μ V
Spannungs- diff. re/li	li>re?	$\emptyset$	re>li	re>li?	$\emptyset$	re>li
Gruppen	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	5/sec	$\emptyset$	5/sec
Spindeln	$\emptyset$	+	+	$\emptyset$	+	$\emptyset$
klini- sches Ver- halten	unauf- fällig	=	=	=	=	=

Kaninchen 24 (Thymoleptika-Gruppe)

Die Latenzveränderungen der einzelnen Spitzen des VEP zeigen während der Injektionsphase im Vergleich zur Leerphase bis auf wenige Ausnahmen Verkürzungen. 24 Stunden nach der ersten Injektion kommt es für alle Spitzen generell zu einer Latenzabnahme, die beispielsweise für N_2 mit 27% am größten ist. Eine Woche nach der Medikation ist die Latenzabnahme im allgemeinen geringer, der höchste Wert liegt bei 14,5% für P_1 . Nach drei Wochen treten häufiger Latenzverlängerungen auf, vermehrt für die sekundäre Reizantwort des VEP. Sechs Wochen nach den täglichen Injektionen kommt es sowohl zu Verlängerungen als auch zu Verkürzungen, die späteren Spitzen sind zu diesem Zeitpunkt nicht zu registrieren. N_4 konnte im allgemeinen nicht dargestellt werden.

Das EEG zeigt eine Grundfrequenz um 5/sec, eine mittlere Amplitude von 75 μ V und zeitweise Auftreten von spannungsaktivierten Gruppen von 5/sec und Spindelbildungen. Bei der ersten Kontrolle besteht eine Spannungsreduktion rechts, die 24 Stunden nach der ersten Injektion nach links shiftet.

Das Verhalten des Tieres war während der gesamten Versuchszeit unauffällig.

Nach Amitriptylin konnten somit sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen der Latenzen beobachtet werden, wobei insgesamt aber mehr ein Trend zur Verkürzung deutlich ist. Bei den zwölf Tieren dieser Gruppe kommen bei acht Tieren überwiegend Latenzabnahmen vor, bei vier Verlängerungen und Verkürzungen in etwa gleicher Häufigungsverteilung, während eine generelle Latenzzunahme in keinem Fall beobachtet werden konnte.

Nach dem Wilcoxon-Testverfahren konnte eine Latenzabnahme für die ersten Spitzen statistisch gesichert werden. Die Ergebnisse seien in folgenden Tabellen (Tab. 26, 27) veranschaulicht. Die Signifikanz beruht auf der Nullhypothese, daß Werte ohne Veränderungen zwischen denen der Leerphase und denen der Injektionsphase verworfen werden können.

Tabelle 26: Präzentral-okzipitale Ableitung

Spitze	24 Stunden	1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
P ₁	0,005	0,01	0,01	0,01
N ₁	0,005	0,01	0,01	0,01
P ₂	0,01	--	0,01	0,01
N ₂	0,01	--	--	0,01
P ₃	--	--	--	--

Tabelle 27: Temporal-okzipitale Ableitung

Spitze	24 Stunden	1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
P ₁	0,01	0,01	0,005	0,01
N ₁	0,005	--	0,005	0,01
P ₂	--	--	0,01	0,01
N ₂	--	--	--	0,01
P ₃	0,01	--	--	--

Danach waren die Veränderungen für P₁ und N₁ bis auf eine Ausnahme signifikant, für P₂, N₂ und P₃ waren die Latenzverkürzungen nur in Einzelfällen signifikant. Für N₃, P₄ und N₄ ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Beim Vergleich der Paardifferenzen, Leer-Mittelwert zu den Mittelwerten über die gesamte Versuchszeit

$$(\bar{x} = (x_{24h} + x_{1w} + x_{3w} + x_{6w}) : 4)$$

ergab sich, daß Veränderungen während der Injektionsphase mit 99,9% Wahrscheinlichkeit aufgetreten waren. Dieses Ergebnis traf jedoch nur für die ersten vier Spitzen der beiden Ableitungen zu.

Eine Aussage über die unterschiedliche Beeinflussung der Latenzen durch Amitriptylin der primären und sekundären Reizantwort des VEP konnte nicht gemacht werden, da die späteren Spitzen sehr viel seltener registriert werden konnten. Bei vier Tieren kam es zu einer stärkeren Latenzabnahme der sekundären Reizantwort, während bei zwei Tieren Latenzverlängerungen auftraten und bei sechs Tieren kein Unterschied festgestellt werden konnte.

Eine Verlängerung der Latenzen nach Absetzen der Amitriptylin-Medikation im Sinne eines Rebound-Phänomens konnte bei zwei von vier Tieren (Kaninchen 15, Tab.16)(Kaninchen 16, Tab.17) beobachtet werden.

5) Zum Vergleich der Latenzveränderungen durch Haloperidol und Amitriptylin sei auf die Abb.2,3 und 4 hingewiesen. Die prozentualen Latenzveränderungen für die jeweiligen Meßzeitpunkte im Vergleich zum Leer-Mittelwert zeigen bis auf zwei Ausnahmen eine entgegengesetzte Beeinflussung durch Haloperidol und Amitriptylin.

Legenden zu den Abb.2,3 und 4

Die medikamentosbedingten Iotenzveränderungen des VEP sind in einer prozentualen Zu- oder Abnahme für die jeweiligen Meßzeitpunkte im Vergleich zur Leerphase ausgedr.

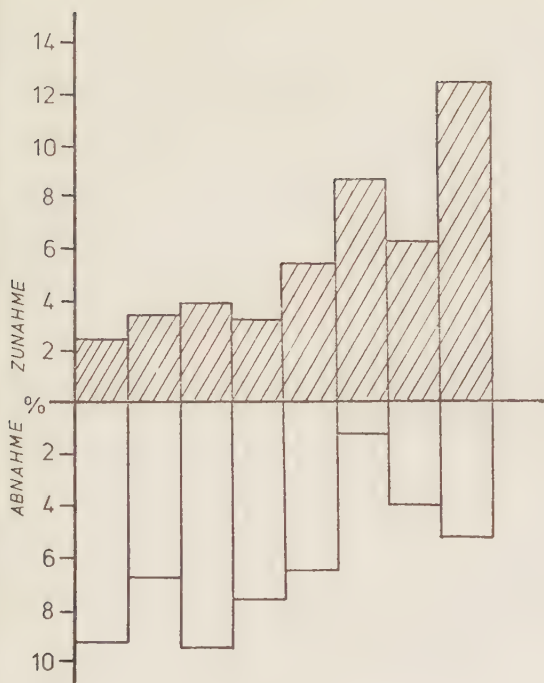
Die schraffierten Säulen geben die Veränderungen nach Haloperidol wieder, die leeren nach Amitriptylin.

In der Ordinate sind die prozentualen relativen Abweichungen dargestellt, die Abszisse repräsentiert die einzelnen Spitzen des VEP.

Abb.2 Veränderungen nach einer einmaligen Injektion, abgeleitet nach 24 Stunden.

Abb.3 Veränderungen nach einwöchiger täglicher Medikation.

Abb.4 Veränderungen nach dreiwöchiger täglicher Medikation.



Spitze

1 2 3 4 N
P

Abb.2: Prozentuale Latenzveränderungen nach 24-stündiger einmaliger Haloperidol -(schraffiert) und Amitriptylin -(leer) Medikation.

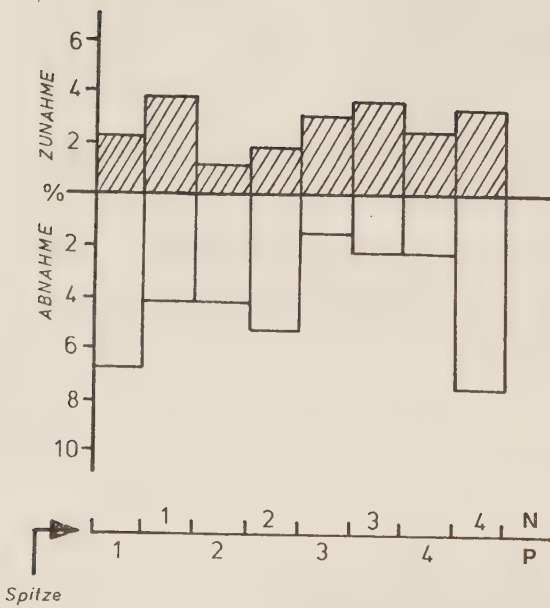


Abb.3: Prozentuale Latenzveränderungen nach einwöchiger, täglicher Haloperidol -(schraffiert) und Amitriptylin -(leer) Medikation.

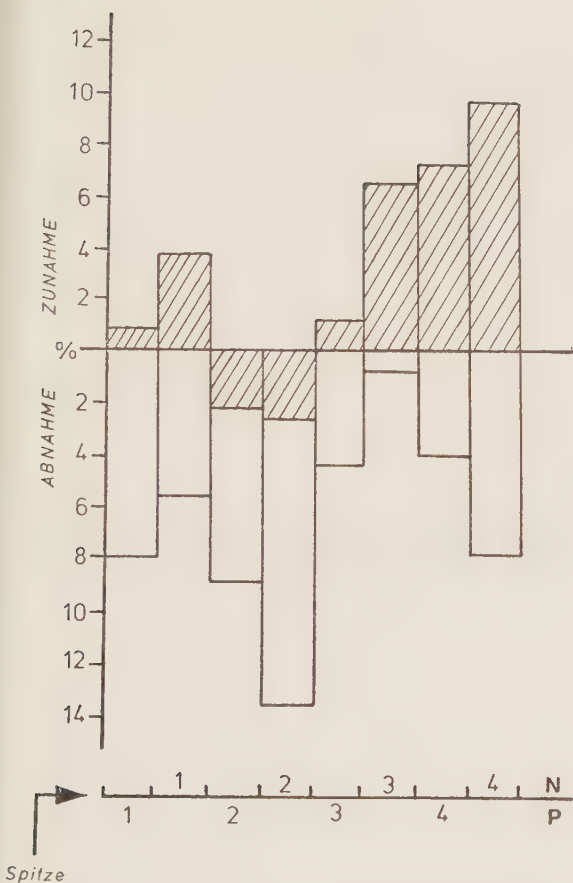


Abb.4: Prozentuale Latenzveränderungen nach 3-wöchiger, täglicher Haloperidol-(schraffiert) und Amitriptylin-Medikation (leer).

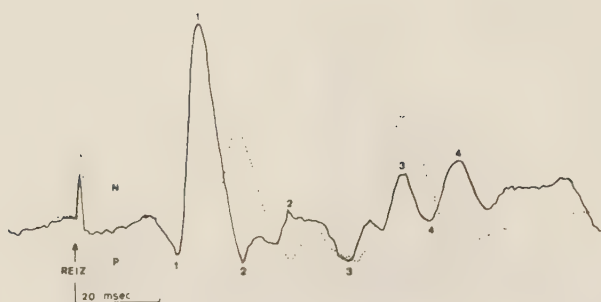


Abb.5: VEP des Kaninchens 12.

Durchgezogen: Leerkurve.

Gepunktet: 6 Wochen nach Behandlung mit
Haloperidol.

Deutliche Verzögerung der Latenzen unter dem
Neuroleptikum.

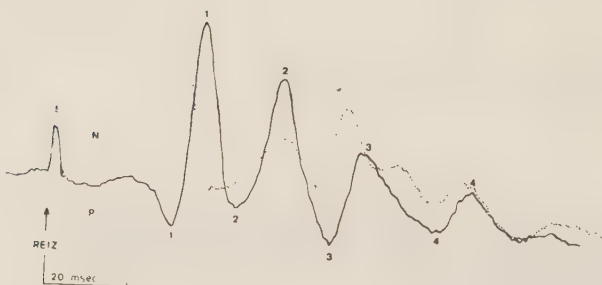


Abb.6: VEP des Kaninchens 22.

Durchgezogen: Leerkurve.

Gepunktet: 6 Wochen nach Behandlung mit
Amitriptylin.

Deutliche Verkürzung der Latenzen unter dem
Thymoleptikum.

D i s k u s s i o n

1) Das VEP des Kaninchens

Eine formale Klassifizierung der durch optische Reize hervorgerufenen kortikalen Antwortpotentiale macht auf Grund der sehr unterschiedlichen Form der evozierten Komplexe erhebliche Schwierigkeiten. So wird in der Literatur für den Potentialverlauf das Auftreten bis zu 16 Spitzen⁺⁾ beschrieben (8,10,18,19,31,37,40,44,46), doch hat sich die Einteilung von CIGANEK mit sieben d e f i n i e r t e n Spitzen durchgesetzt (8).

Bei den von uns untersuchten Tieren wurden dagegen, von zwei Ausnahmen abgesehen, regelmäßig acht Spitzen registriert. Während aber bei CIGANEK das erste Spitzenpotential stets eine n e g a t i v e Richtung hatte, war bei unseren Messungen die erste relativ regelmäßige Spitze im allgemeinen o b e r f l ä c h e n p o s i t i v. Das Auftreten einer solchen anfänglichen positiven Spitze wurde auch von anderen Autoren beschrieben (beim Menschen: 10,19,20,43,57; beim Kaninchen: 18,22,23,37,38,39,40,46,63).

Über die Interpretation der einzelnen Spitzen gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Auffassungen. So ordnen FUSTER und DOCTER (18) alle Entladungen zwischen 20 und 75 Millisekunden dem spezifischen Teil des Antwortpotentials zu, alle späteren dagegen dem unspezifischen. CIGANEK (8) bezeichnet dagegen - nicht zeitlich begrenzt - die ersten drei Spitzen als primären, spezifischen Anteil der Reizantwort des VEP und die folgenden vier als sekundäre, unspezifische Reizantwort. Die weiteren Potentialveränderungen betrachtet er als "rhythmische Nachschwankung". Eine solche Dreiteilung des VEP wurde auch von MIMURA u.Mitarb.(37,38,39,40) vorgenommen, obwohl die Zuordnung der einzelnen Spitzen zum

⁺⁾ Gebräuchliche Synonyma für Spitze in der Literatur: Komponente, Peak, Spike, Gipfel.

spezifischen bzw. unspezifischen Teil des Antwortpotentials etwas abweichend ist.

Prinzipiell entsprechen unsere Antwortpotentiale den in der Literatur beschriebenen; hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs (Latenz) unterscheiden sie sich jedoch auffällig: Nur die Latenz der ersten Spitze (ca. 20 msec) stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, während die Latenzen der übrigen Spitzen mit Werten unter 100 msec teilweise erheblich unter den gefundenen Zeiten anderer Autoren (250 msec) liegen (22, 23, 18, 37, 38, 39, 40). Dabei stimmt unsere Meßanordnung mit denen anderer Arbeitsgruppen im Prinzip überein. Die auftretenden Latenzunterschiede müssen deshalb im wesentlichen auf die großen interindividuellen Variabilitäten zurückgeführt werden. Sowohl in der Literatur (8, 10, 43, 46) als auch in unseren Ergebnissen tritt außerdem eine Zunahme der Streuung für die späteren Spitzen ein.

Neben dieser interindividuellen Variabilität zeigt der Kurvenablauf der sekundären Reizantwort auch eine stärkere Abhängigkeit von unspezifischen Einflüssen. So läuft z.B. - wie bei einigen Tieren beobachtet - eine leichte Allgemeinveränderung im EEG mit einer erheblichen Amplitudenabnahme der späteren Spitzen im Potentialverlauf einher.

Außerdem fällt auf, daß die "Antwort" in der temporal-okzipitalen Ableitung im allgemeinen eine Millisekunde früher erscheint als in der präzentral-okzipitalen Ableitung. Dieser Befund läßt sich möglicherweise durch die Lokalisation eines zweiten kortikalen Sehzentruns im unteren Temporallappen erklären (41).

2) Wirkung von Neuroleptika auf das VEP des Kaninchens

In der Literatur wird die Beeinflussung der evozierten Potentiale durch Neuroleptika extrem unterschiedlich beurteilt.

a) Basineuroleptika mit vorwiegend hypnogener Wirkung^{+) :}

Ausschließlich eine Wirkung auf die sekundäre, jedoch keine Wirkung auf die primäre Reizantwort des VEP geben CIGANEK (7) durch Chlorpromazin (Largactil®, Megaphen®, Thoazin®, Pronaphenin®), HENINGER und SPECK (27) durch Phenothiazine und DOMINO und CORSSSEN (15) durch Chlorpromazin und Promethazin (Atosil®, Phenergan®, Prothazin®) an. Die beiden letzten Arbeitsgruppen führten die Verlangsamung der sekundären Reizantwort auf eine therapeutisch bedingte Änderung des Vigilanzzustandes zurück.

Eine geringfügige Amplitudenreduktion beobachteten ZAKUSOV und OSTROVSKAJA (64) durch Chlorpromazin.

Sie brachten diese Veränderung mit einer Minderdurchblutung des Gehirns in Zusammenhang.

Ähnliche Verhältnisse finden sich beim somatosensorisch evozierten Potential (SEP). So fanden z.B. GIURGEA und MOYERSONS (21) einen dosisabhängigen Effekt von Chlorpromazin auf das SEP der Katze: Während bei drei mg/kg Körpergewicht keine Veränderungen nachzuweisen sind, können bei 15 mg/kg Körpergewicht eine Amplitudenreduktion und eine Verlängerung der Latenz der sekundären Reizantwort beobachtet werden.

Auch SALETU und Mitarb. (50) sahen nach einer Chlorpromazinbehandlung von 50 mg bei Normalpersonen eine Verzögerung aller Spitzen des SEP, wovon die sekundäre Antwort allerdings weit mehr betroffen wurde. Die Amplituden der sekundären Antwort waren reduziert, während die der primären Antwort unverändert erschienen.

^{+) Einteilung der Neuroleptika nach ihren Wirkungsqualitäten (24)}

b) Intensivneuroleptika

Eine Verlangsamung der rhythmischen Nachschwankung des VEP fanden HELMCHEN und KÜNKEL (25) bei schizophrenen Patienten, die über mehrere Wochen mit Perazin (Taxilan®) behandelt worden waren. ZAKUSOV und OSTROVSKAJA (64) sahen nach Perazin-Injektionen keine Veränderungen des VEP. SALETU u. Mitarb. (47,48,50,53) untersuchten Thiotixenum (Orbinamon®) und Fluphenazin (Lyogen®, Omca®, Permitil®, Prolixin®) und fanden nur bei therapeutisch beeinflussbaren Patienten eine Veränderung der Qualitäten des SEP, Latenzanstieg und Amplitudenreduktion, während bei therapieresistenten Patienten geringe oder keine Veränderungen auftraten. Nach Absetzen der Medikation ließ eine Abnahme der Latenz und eine Zunahme der Amplitudenhöhe einiger Komponenten zu höheren Werten als der Ausgangsbasis die Autoren ein "Rebound-Phänomen" vermuten.

c) Neuroleptika mit vorwiegend antipsychotischer Wirkung

SALETU und Mitarb. (49,50,53) fanden bei Schizophrenen vor, während und nach einer dreimonatigen Behandlung mit Haloperidol (Aldol®, Haloperidol®) eine signifikante Verlängerung der Latenzen und eine Amplitudenreduktion vor allem der sekundären Komponente des SEP. Auch hier bestand eine Abhängigkeit vom Therapieerfolg, und nach Absetzen der Medikation konnte wieder das sog. "Rebound-Phänomen" beobachtet werden.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von SALETU (54) über das SEP beim Menschen als Methode zur Bestimmung des psychotropen Effektes von Psychopharmaka weist er für die Neuroleptika Chlorpromazin, Thiodiazin (Melleril®) und Perphenazin (Decentan®) eine Latenzzunahme und Amplitudenreduktion der primären wie sekundären Reizantwort nach.

Unsere Untersuchungen des VEP am Kaninchen unter täglichen Haloperidol-Injektionen stimmen mit den oben beschriebenen Qualitätsveränderungen nur teilweise überein. So kam es etwas häufiger zu Latenzverlängerungen als zu Latenzverkürzungen, wenn auch die Abweichungen statistisch nicht signifikant waren. Zu der unterschiedlichen Beeinflussung der primären wie der sekundären Komponenten des Antwortpotentials konnte keine Aussage gemacht werden, denn die späteren Spitzen kamen nicht immer - oder aber nur sehr unregelmäßig - zur Darstellung.

Nach Absetzen der Medikation konnte nur in einem Fall das in der Literatur beschriebene Rebound-Phänomen bestätigt werden.

Der Interpretation dieser Befunde sind z.Zt. noch Grenzen gesetzt, wenn auch bekannt ist, daß Haloperidol über die Blockade der Dopamin- und Noradrenalin-Rezeptoren in die Erregungs- und Hemmungsmechanismen bestimmter Hirnzentren eingreift (5).

3) Wirkung der Thymoleptika auf das VEP des Kaninchens

Die Thymoleptika, die in chemischer, pharmakologischer und klinischer Hinsicht eine enge Beziehung zu den Neuroleptika aufweisen (24), wurden im Hinblick auf die Wirkung der evozierten Potentiale von einer Reihe von Autoren überprüft. Bei früheren Untersuchungen des SEP am Kaninchen fanden van METER und Mitarb. (36) nach Imipramin-Injektionen (Tofranil[○]) eine Amplitudenerhöhung mit einer hohen Signifikanz. Demgegenüber beschrieben SHAGASS und SCHWARTZ (58) beim Menschen eine generelle Amplitudenreduktion des SEP unter Imipramin. Bestätigt wurde dies durch spätere Untersuchungen von SHAGASS und Mitarb. (61).

SALETU und Mitarb. (51, 52, 54) fanden beim Menschen unter Behandlungen mit Imipramin und Amitriptylin (Elavil[®], Laroxyl[®], Saroten[®], Tryptizol[®]) ebenfalls eine generelle Amplituden-

reduktion des SEP. Darüber hinaus beobachteten sie eine Latenzverkürzung der primären Antwort, die unter Imipramin signifikant größer war als unter Amitriptylin und eine Latenzverlängerung der sekundären Komponente, die nun aber umgekehrt unter Amitriptylin größer war.

Diese Ergebnisse deuten die Möglichkeiten der Klassifizierung der Psychopharmaka durch evozierte Potentiale an. Die klinisch beobachteten mehr stimulatorischen Qualitäten des Imipramins gehen elektrophysiologisch mit Latenzverkürzungen einher, dagegen die mehr sedativen Qualitäten des Amitriptylins mit einer Latenzverlängerung der sekundären Komponente.

Unsere Untersuchungen des VEP beim Kaninchen unter Amitriptylin-Gabe konnten diese Beobachtungen teilweise bestätigen. Für die ersten Spitzen, besonders P_1 und N_1 (s.Tab.26 und 27), konnte bis auf eine Ausnahme eine signifikante Latenzverkürzung sowohl nach den ersten Injektionen als auch nach Langzeitapplikation von Amitriptylin nachgewiesen werden. Für die späteren Spitzen ergab sich meist keine signifikante Veränderung, weder im Sinne einer Latenzabnahme noch einer Latenzzunahme. Nach Absetzen des Pharmakons wurde eine Latenzverzögerung im Sinne eines Rebound-Phänomens bei zwei Tieren beobachtet.

Eine endgültige und sichere Aussage über den Zusammenhang dieser Ergebnisse mit elektrophysiologischen Einflüssen von Amitriptylin auf die Reizausbreitung im ZNS ist im Augenblick nicht möglich. Zwar wurde von SCHILDKRAUT und Mitarb. (56) behauptet, daß Amitriptylin eine Sensibilisierung der zentralen Synapsen für biogene Amine hervorruft, doch ist deren Bedeutung als synaptische Überträgersubstanz z.Zt.noch nicht bewiesen (17,30).

Man kann auf Grund der von SALETU (51,52,54) beobachteten Latenzverkürzungen der primären und Verlängerungen der sekundären Reizantwort annehmen, daß trizyklische Antidepressiva im Bereich des spezifischen Systems einen erregenden, im Bereich des unspezifischen Systems dagegen einen hemmenden Einfluß auf elektrophysiologische Vorgänge nehmen. Ein generell gleichartiger Einfluß auf die Übertragungszeit speziell an

den Synapsen ist daher eher unwahrscheinlich. Vielmehr muß man eine unterschiedliche Beeinflussung des morphologischen Substrats des Reizleitungssystems durch diese Pharmaka annehmen. Um mehr als nur diese Vermutung äußern zu können, müßten die Wirkungsweise und Konzentration der synaptischen Überträgersubstanzen in den verschiedenen Hirnabschnitten, wie auch die Beziehung der ausgelösten Summenpotentiale zur Einzelaktivität kortikaler Zellen gesichert sein.

Obwohl also die Zuordnung der einzelnen Spitzen des VEP zum morphologischen Substrat des gesamten visuellen Reizleitungssystems noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist (12,13, 14,16,33,46), hat SALETU in seiner neusten Arbeit (54) durch quantitative Auswertung des SEP vier verschiedene Arten der Latenzveränderungen durch Psychopharmaka angegeben.

1) Anxiolytika-Effekt:

Latenz z u n a h m e der spezifischen und A b n a h m e der unspezifischen Reizantwort.

2) Neuroleptika-Effekt:

Latenz z u n a h m e der spezifischen u n d der unspezifischen Reizantwort.

3) Stimulantia-Effekt:

Latenz a b n a h m e der spezifischen u n d unspezifischen Reizantwort.

4) Antidepressiva-Effekt:

Latenz a b n a h m e der spezifischen und -z u n a h m e der unspezifischen Reizantwort.

Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß nicht nur das SEP sondern auch das VEP durch Medikamente verschiedener psychopharmakologischer Klassen systematisch verändert wird. Damit

dürfte auch die quantitative Auswertung des VEP als objektivierbare Methode zur Klassifizierung von Psychopharmaka herangezogen werden können.

Z u s a m m e n f a s s u n g

- 1) Die bei 24 Kaninchen durch Lichtreizung erhaltene kortikale Antwort wurde als ein Summenpotential mit einem Average-Computer registriert. Sie bestand aus acht Spitzen, die je nach positiver oder negativer Polarität von P_1 bis P_4 und N_1 bis N_4 durchnummeriert wurden.
- 2) Die Beeinflussung des VEP durch Haloperidol bestand in den meisten Fällen in einer Latenzverlängerung, die sich jedoch statistisch als nicht signifikant erwies.
- 3) Amitriptylin zeigte signifikante Latenzverkürzungen des VEP. Ein deutlicher Unterschied in der Beeinflussung der primären und sekundären Reizantwort konnte nicht nachgewiesen werden.
- 4) Trotz ähnlicher Wirkungsqualitäten von Haloperidol und Amitriptylin bestanden eher entgegengesetzte Veränderungen im VEP.
- 5) Nach Absetzen der Medikation kam es unter Haloperidol bei einem Tier, unter Amitriptylin bei zweien zu einer überschießenden Reaktion der Latenzveränderungen im Sinne des Rebound-Phänomens.

I t t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AMASSIAN, V.E., H.J. WALLER, J. MACY, jr.
Neural mechanisms of the primary somatosensory evoked potential.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 112 (1964), 5-32
2. ARNOLD, O.H., G. FOITL
Die Behandlung der endogenen Depression mit Amis-
triptylin.
Wiener med. Wschr. 111 (1961), 272
3. BERGER, H.
Das Elektrenkephalogramm des Menschen.
Nova acta Leopoldina, Halle/Saale, (1938)
4. BREMER, F.
Cerebral and cerebellar potentials.
Physiol. Rev. 38 (1958), 357-388
5. CARLSSON, A.
Pharmacology of synaptic monoamin transmission.
Progress in Brain Research Vol. 31 (1969), 53-59
6. CHANG, H.T., B. KAADA,
An analysis of primary response of visual cortex
to optic nerve stimulation in cats.
J. Neurophysiol. 13 (1950), 305-318
7. CIGANEK, L.
The effect of Largactil on the electroencephalographic
response evoked potential to light stimulus in man.
Electroencephal. clin. Neurophysiol. 11 (1959), 65-71
8. CIGANEK, L.
Die elektroencephalographische Lichtreizantwort der
menschlichen Hirnrinde.
Bratislava, Vydavatel'stvo, Slovenskej Akademie,
Vied (1961a)

9. CIGANFK, L.

The EEG response evoked potential to light stimulus in man.

Electroencephal. clin. Neurophysiol. 13 (1961b), 165-172

10. COBB, W.A., G.D. DAWSON

The latency and form in man of occipital potentials evoked by bright flashes.

J. Physiol. (London) 152 (1960), 108-121

11. CORSSSEN, G., E.F. DOMINO

Visually evoked responses in man: A method for measuring cerebral effects of preanesthetic medications.

Anesthesiology 25 (1964), 330-341

12. CREUTZFELDT, O.D., S. WATANABE, H.D. LUX

Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. 1. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation.

Electroencephal. clin. Neurophysiol. 20 (1966), 1-18

13. CREUTZFELDT, O.D., U. KUHN

The visual evoked potential: physiological, developmental and clinical aspects.

Electroencephal. clin. Neurophysiol. Suppl. 26 (1967), 29-41

14. CREUTZFELDT, O.D., A. ROSINA, M. ITO, W. PROBST

Visual evoked response of single cells of the EEG in primary visual area of the cat.

J. Neurophysiol. 32 (1969), 127-137

15. DOMINO, E.F., G. CORSSSEN, R.B. SWEET

Effects of various general anesthetics on the visually evoked response in man.

Anesth. Analg. Curr. Res. 42 (1963), 735-747

16. ECCLFS, J.C.
Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex.
Electroencephal.clin.Neurophysiol. 3 (1951), 449-464

17. ECCLES, J.C.
Physiologie der Nervenzelle und ihrer Synapsen.
In: Gauer, Kramer, Jung, Allgemeine Neurophysiologie, Physiologie des Menschen, Band 10, 107-148
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1971)

18. FUSTER, J.M., R.F.DOCTER
Variations of optic evoked potentials as a function of reticular activity in rabbits with chronically implanted electrodes.
J.Neurophysiol. 25 (1962), 324-336

19. GASTAUT, H., H.RÉGIS
Visually evoked potentials recorded transcranially in man. In: Proctor, Adey, The analysis of central nervous system and cardiovascular data using computer methods. 7-34.
Washington, NASA (1965)

20. GASTAUT, H., H.RÉGIS, S.LYAGOUBI, T.MANON, L.SIMON
Comparison of the potentials recorded from the occipital, temporal and central regions of the human scalp, evoked by visual, auditory and somatosensory stimuli.
Electroencephal. clin.Neurophysiol., Suppl.26(1967) 19-29

21. GIGURGEA, C.E., F.E.MOYERSONS
On the pharmacology of cortical evoked potentials.
Arch.int.Pharmacodyn.199 (1972), 67-78

22. GÖPFERT, E.
Reizstärkeabhängigkeit der durch Lichtblitze evozierten Potentiale am Kaninchen.
Acta biol.med.germ., 30 (1973a), 375-383

23. GÖPFERT, E.
Durch Dauerlicht ausgelöste Potentiale am Kaninchen
und ihre Abhängigkeit von der Reizintensität.
Acta biol.med. germ. 30(1973b), 385-389
24. GROSS, H., E. KALTENBÄCK
Psychopharmaka
Facultas-Verlag Wien (1967)
25. HELMCHEN, H., H. KÜNKEL
Befunde zur rhythmischen Nachschwankung bei optisch
ausgelösten Reizantworten im EEG des Menschen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 205 (1964), 397-408
26. HELMCHEN, H., H. KÜNKEL, H. SELBACH
Zur Entstehung der rhythmischen Nachschwankung
(rhythmic after activity) bei optisch ausgelösten
Reizantworten (evoked responses) im EEG des Menschen.
6 th Intern. Congress of EEG and Clin. Neurophysiol.
Vienna (1965), EEG, 214
27. HENINGER, G. R., L. SPECK
Visual evoked responses and mental status of schizo-
phrenics.
Arch. Gen. Psychiat. 15 (1966), 419-426
28. JANSSEN, P. A. J.
The pharmacology of Haloperidol.
Intern. J. Neuropsychiatry 3 (Suppl. 1. 1967) 10-18
29. KATZMAN, R.
The validity of the visual evoked response in man.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 112 (1964), 238-253
30. KETY, S. S.
Norepinephrin in central nervous system and its corre-
lations with behavior.
In: Karczmar, Eccles, Brain and human behavior,
115-129
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1972)

31. KOOI, K.A., B.K.BAGCHI
Visual evoked responses in man: normative data.
Ann.N.Y. Acad.Sci. 112 (1964), 254-269

32. KORNMÜLLER, A.E.
Die bioelektrischen Erscheinungen der Hirnrind-
felder.
Georg Thieme Verlag, Leipzig 1937

33. KUHN, U., O.D.CREUTZFELDT
Decreased post-synaptic inhibition in the visual
cortex during flicker stimulation.
Electroencephal.clin.Neurophysiol. 30 (1971), 79-82

34. LANGE, E., V.SCHOLZ
Zur Stellung des Butyrophenon-Derivats Haloperidol
in der psychiatrischen Therapie.
Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie
20 (1968), 241-252

35. LONGO, V.G.
Rabbit brain research Vol.II
Electroencephalographic atlas for pharmacological
research.
Elsevier publishing Company Amsterdam-London-N.Y.(1961)

36. van MEETER, W.G., H.F.OWENS, H.E.HIMWICH
Effects of lofranal, an antidepressant drug, on
electrical potentials of rabbit brain.
Canad.Psychiat.Ass.J. 4 (1959), 113-119

37. MIMURA, K., K.SATO, H.KITAJIMA, N.OCHI, T.ISCHINO
Photically evoked potentials in visual cortex of rab-
bits in relation to various electroencephalographic
stages.
Brain Res. 5 (1967a), 306-318

38. MIMURA, K., K.SATO, N.HIROTA, Y.TAGAWA, H.KITAJIMA
Specific and nonspecific activities of the visual
system in anesthetized and unanesthetized rabbit.
Jap.J.Physiol. 17 (1967b), 377-404

39. MIMURA,K., K.SATO, J.TAGAWA, W.OCHI
On the evoked masspotential in relation to electrical
background activity in the rabbit.
Jap.J.Physiol. 18 (1968), 125-148
40. MIMURA,K., K.SATO
Properties and origins of photically evoked potential
components in rabbit cortex.
J.Neurosc. 1 (1970), 75-85
41. MISHKIN,M.
Cortical visual areas and their interaction.
In: KARCZMAR, Eccles, Brain and human behavior,
187-209
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1972)
42. MONNIER,M., H.GANGLOFF
Rabbit brain research Vol.I
Atlas for stereotaxic brain research on the conscious
rabbit.
Elsevier publishing Company Amsterdam-London, N.Y.(1961)
43. MOROCUTTI,C., J.A.SOMMER-SMITH, O.D.CREUTZFELDT
Das visuelle Reaktionspotential bei normalen Ver-
suchspersonen und charakteristischen Veränderungen
bei Epileptikern.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 208 (1966), 234-254
44. PERRY,N.W., D.G.CHILDERS
The human visual evoked response. Method and theory.
Charles C.Thomas Publ.Springfield Ill.U.S.A. (1969)
45. PLETSCHER,A.
Biogene Amine und antidepressiver Effekt.
Arzn.Forsch. 14 (1964), 479
46. RÜTHRICH,H., J.SCHMIDT, E.KAMMERER
Correlations between photically evoked single cell
activities and masspotentials in the visual cortex of
rabbits.
Acta biol.med.germ. 29 (1972), 65-73

47. SALETU,B., M.SALETU, T.M.ITIL, W.HSU
Changes in somatosensory evoked potentials during
fluphenazine treatment.
Pharmakopsychiat. 4 (1971 a), 158-168
48. SALETU,B., M.SALETU, T.M.ITIL, J.JONES
Somatosensory evoked potential changes during
thiothixene treatment in schizophrenic patients.
Psychopharmacologia (Berl.) 20 (1971b), 242-252
49. SALETU,B., M.SALETU, T.M.ITIL, J.MARASA
Somatosensory evoked potential changes during
haloperidol treatment of chronic schizophrenics.
Biol.Psychiat. 3 (1971c), 299-307
50. SALETU,B., M.SALETU, T.M.ITIL
Somatosensory evoked potential: an objective indi-
cator of the therapy efficacy of a new psychotropic
drug, chlorazepate dipotassium (Tranxene).
Curr.Ther.Res. 14 (1972a), 415-427
51. SALETU,B., M.SALETU, T.M.ITIL, C.COFFIN
Effect of stimulatory drugs on the somatosensory
evoked potential in man.
Pharmakopsychiat. 5 (1972b), 131-138
52. SALETU,B., M.SALETU, T.M.ITIL
Effect of tricyclic antidepressants on the somato-
sensory evoked potential in man.
Psychopharmacologia 29 (1973a), 1-27
53. SALETU,B., M.SALETU, T.M.ITIL
The relationships between psychopathology and
evoked responses before, during, and after psycho-
tropic drug treatment.
Biol.Psychiatry 6 (1973b), 45-74
54. SALETU,B.
Das evozierte Potential. Eine Methode zur Bestimmung
des psychotropen Effekts von Pharmaka in der Human-
psychopharmakologie.
Z.EEG-EMG 4 (1974), 206-215

55. SCHAEFER, J., St. KUBICKI
Über eine vereinfachte Methodik epiduraler Ableitungen
im Tierversuch unter Berücksichtigung histopathologi-
scher Untersuchungen.
Z.ges.exp.Med. 127 (1956), 22-29
56. SCHILDKRAUT, J.J., R.R.DRASKOCZY, E.S.GERSHON,
R.REICH, E.L.GRAB
Effects of tricyclic antidepressants on norepinephrine
metabolism: basic and clinical studies.
In: Ho, McIsaac, Brain chemistry and mental disease,
215-236
Plenum Press, N.Y. (1971)
57. SCHWARTZ, M., C.SHAGASS
Recovery functions of human somatosensory and
visual evoked potentials.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 112 (1964), 510-525
58. SHAGASS, C., M.SCHWARTZ
Excitability of the cerebral cortex in psychiatric
disorder.
In: Roessler, Greenfield, Physiological correlates of
psychological disorder, 45-60
University of Wisconsin Press, Madison (1962 a)
59. SHAGASS, C., M.SCHWARTZ, M.AMADEO
Some drug effects on evoked cerebral potentials in
man.
J.Neuropsych.Supp, No.1, Vol.3 (1962 b), 49-59
60. SHAGASS, C.
Evoked brain potentials in Psychiatry.
Plenum Press, N.Y. (1972)
61. SHAGASS, C., J.J.STRAUMANIS, D.A.OVERTON
Effects of lithium and amitriptyline therapy on
somatosensory evoked response "excitability" measu-
rements.
Psychopharmacol. 29 (1973), 185-196

62. TORRES,F., J.S.WARNER
Some characteristics of delay responses to photic stimuli in the cat.
Electroencephal.clin.Neurophysiol. 14 (1962), 654-663
63. WALLEY,R.E., J.W.URSCHEL
Modification of visual evoked potentials during behavior in the rabbit.
Physiol.Behav. 9 (1972), 7-13
64. ZAKUSOV,V.V., R.U.OSTROVSKAJA
The influence of hypnotics and tranquillizers on some evoked cortical potentials.
Neuropharmacology 10 (1971), 1-8

Diese Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Prof. Dr.W. G ö t z e, dem ich für die freundliche Überlassung des Themas und seine großzügige Unterstützung während der Versuchsdurchführung danke.

Herrn Prof.Dr.St. K u b i c k i danke ich für die wertvollen Hinweise in der weiteren Gestaltung der Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Prof.Dr.R. S t ö l z e l, der mich besonders beim Aufbau der Arbeit und bei der technischen Durchführung der Versuche unterstützte.

Herrn Prof.Dr.Dr.G. F u c h s danke ich für die Beratung bei den statistischen Erhebungen.

Lebenslauf

Am 14. Mai 1946 wurde ich als Tochter des Gerichtsassessors Karl-Wilhelm Herborn und seiner Ehefrau Hildegard geborene Ringleb in Arnsberg/Westf. geboren.

1952	-	1957	Gemeinschaftsschule in Werries
1957	-	1966	Städt. neusprachliches Mädchen- gymnasium in Hamm
Februar		1966	Abitur
April 1966	-		
August		1966	Sozialer Hilfsdienst am Martin- Luther Krankenhaus Berlin
Wintersemester		1966	Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
Oktober		1967	Naturwissenschaftliche Vorprü- fung an der Freien Universität Berlin
Oktober		1969	Ärztliche Vorprüfung an der Freien Universität Berlin
Februar		1973	Ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin
Mai 1973	-		
August		1973	Innere Abteilung des Klinikum Westend
Oktober 1973-			
Januar		1974	Chirurgische Abteilung des Städt. Krankenhauses Wilmersdorf
März 1974	-		
Juni		1974	Neurophysiologische Abteilung des Klinikum Westend
August 1974 -			
September		1974	Pathologische Abteilung des Klinikum Westend
6. September		1974	Approbation

Seit dem 1. Oktober 1974 arbeite ich als Assistentin in der Pathologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Spandau-Nord.

